

Máster Oficial en Ciencias Odontológicas 2016-2017

Facultad de Odontología

Universidad Complutense de Madrid



**PREDISPOSICIÓN A LA REABSORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA  
EN EL DIENTE ENDODONCIADO EN PACIENTES TRATADOS CON  
ALINEADORES Vs ORTODONCIA FIJA**

**Juan Camilo Pérez-Múnera**

**TUTOR ACADÉMICO:**

**Dr. Alejandro Iglesias-Linares**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor, Dr. Alejandro Iglesias-Linares, por afianzar mi convicción, en que, con la exquisitez de los detalles, se acerca a la perfección.

A Marce y July, por ofrecerme lo máspreciado.

A mis padres, por la semilla de bien, que plantaron en mí.

A mis hermanos, por la certeza de saberlos siempre presentes.

Y a la vida, por brindarme la oportunidad de vivirla.



# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
1.1	Definición y contextualización de la reabsorción radicular.....	9
1.1.1	Diagnóstico de la reabsorción radicular.....	11
1.1.2	Clasificación de la reabsorción radicular.....	14
1.2	Reabsorción radicular apical externa provocada por fuerzas ortodóncicas .....	15
1.2.1	Biomecánica de la reabsorción radicular por tratamiento ortodóncico.....	21
1.3	Reabsorción radicular y genética.....	25
1.4	Alineadores ortodóncicos.....	30
1.4.1	Historia de los alineadores ortodóncicos.....	30
1.4.2	Biología del movimiento dental con alineadores.....	32
1.5	Diferencia entre aparatología fija y alineadores.....	33
1.6	Reabsorción radicular en tratamiento ortodóncico con alineadores.....	34
1.7	Diferencia en la reabsorción radicular postortodoncia en dientes endodonciados vs dientes vitales .....	37
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>47</b>

5.1	Diseño del estudio y aprobación ética.....	48
5.2	Muestreo y población del estudio.....	48
5.3	Criterios de elegibilidad y cribado radiológico.....	49
5.4	Toma de muestras y determinación del genotipo.....	51
5.5	Análisis estadístico.....	52
5.5.1	Determinación de la precisión del método y cálculo del error.....	52
5.5.2	Análisis estadístico descriptivo e inferencial.....	52
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
6.1	Distribuciones y características clínicas de la población del estudio .....	54
6.2	Equilibrio <i>Hardy-Weinberg</i> , distribuciones alélicas y genotípicas en la muestra .....	57
6.3	Riesgo asociado a la reabsorción apical externa en dientes endonciados en función del genotipo específico ( <i>IL1RN</i> , <i>IL1B</i> , <i>SPP1</i> ) de riesgo.....	58
6.4	Riesgo asociado a reabsorción apical externa en dientes endodunciados ajustado a las características clínicas/diagnósticas y genotípicas específicas de riesgo.....	59
<b>7</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>86</b>



# **INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Definición y contextualización de la reabsorción radicular

La reabsorción radicular es un proceso fisiológico o patológico que se puede describir como la pérdida de estructura dentaria causada por células clásticas. La reabsorción radicular es una patología local causada por tratamiento ortodóncico, trauma dentoalveolar, periodontitis apical, blanqueamiento intracoronal, autotransplante dental, quiste dentígero, neoplasia o factores idiopáticos (1), también puede ser definido como la destrucción del cemento o de la dentina por acción de los cementoclastos u osteoclastos y que puede resultar en un acortamiento o redondeado de la raíz (2).

La reabsorción radicular fue descrita por primera vez por Bates en 1856 en su trabajo titulado *Absorption*. En la *British Journal of Dental Science* y fue posteriormente relacionada con ortodoncia por Ottolengui en 1914 en su trabajo titulado *The physiological and pathological resorption of tooth roots* (3), de ahí hasta nuestro días, la reabsorción radicular es un tema que se ha estudiado con bastante juicio, y se ha teorizado que la reabsorción radicular externa ocurre desde todas las direcciones incluyendo los lados de la raíz y la región apical, a diferencia de la reabsorción radicular apical externa (RRAE) que es definida como la reabsorción de la raíz debida al tratamiento ortodóncico que solo se manifiesta en la parte apical sin anquilosis y con un ligamento periodontal (LPD) intacto, y que la porción radicular apical reabsorbida es reemplazada por un hueso normal al interrumpir el tratamiento ortodóncico (4).

Se habla en algunos estudios que la proporción de individuos que no ha tenido nunca tratamiento ortodóncico y que ha sufrido RRAE es del 7 % a 13%, presumiblemente en parte por la función de las fuerzas oclusales y las parafunciones, también se asocia la RRAE en los mismos individuos, con pérdidas dentales, con aumento de las profundidades de bolsa periodontales, y con alturas de crestas óseas reducidas, también

pueden mostrar aumento en la extensión de la RRAE pacientes con bruxismo, onicofagia crónica, y mordidas abiertas con empujes linguales y en trauma dentoalveolar especialmente con reimplantación de un diente avulsionado (5).

Son varios los tipos de células implicados en el proceso de la reabsorción radicular, entre los cuales encontramos los odontoclastos con características morfológicas y funcionales extremadamente similares a las de los osteoclastos, otro tipo de células implicadas en este proceso son las células del LPD y las células precursoras hematopoyéticas mononucleares derivadas de la médula ósea que en conjunto actúan en la diferenciación odontoclástica. En el mecanismo de la reabsorción radicular luego viene la fusión celular regulada por la E-caderina (molécula de adherencia celular), Los osteoclastos/odontoclastos activados se adhieren a la matriz mineral formando una zona de selle y adoptando una forma rugosa secretora de proteasas que inician la reabsorción mineral (6).

Basados en la reciente literatura, se puede afirmar que no es una sola la vía molecular que lleva a la reabsorción radicular ni tampoco es un solo factor de regulación el que determina la aparición de esta, es más bien una interacción cruzada de varias vías moleculares y factores que influyen a las células efectoras que actúan en la reabsorción a nivel de fusión, activación y adhesión (7).

La reabsorción radicular está asociada a reacciones inflamatorias debido a los odontoclastos, los cuales son similares a los osteoclastos en cuanto a morfología, actividad y funciones, como se mencionó anteriormente. Algunos estudios han demostrado que el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF siglas en inglés) juega un papel esencial en la osteoclastogenesis, además, se aclaró que el M-CSF ayuda a la diferenciación de los osteoclastos en cooperación con el receptor activador del ligando nuclear del factor kappa (RANKL siglas en ingles). Aún más, los cementoclastos son capaces de expresar RANKL y pueden modular la osteoclastogenesis. Así es pues, que el M-CSF y el RANKL son indispensables para la diferenciación de los odontoclastos para la reabsorción radicular (8), esta formación y

diferenciación de osteoclastos está regulada por el balance entre el RANKL y la osteoprotegerina (OPG) expresados estos por células del LPD (9). La OPG es un factor de inhibición de la osteoclastogénesis. Es un nuevo miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR), que a diferencia de todos sus parientes, no permanece tras su síntesis como una proteína transmembrana con el cometido de elaborar señales de transducción entre distintas células, sino que es secretada y no permanece anclada en membrana (10).

Acorde con lo anterior, en un estudio en 2006 se observó que las células del LPD sometidas a compresión, de pacientes con RRAE severa produjeron grandes cantidades de RANKL y se vio además que la producción de OPG estaba disminuida con la consiguiente formación de osteoclastos. Estos resultados sugirieron que las células del LPD sometidas a fuerzas compresivas pueden ser de gran importancia en la aparición de RRAE severa durante el tratamiento ortodóncico (11).

Una de las grandes funciones del complejo OPG/RANK/RANKL es regular la diferenciación de las células reabsortivas. El RANKL es muy importante en la maduración de las células fagocíticas multi y mononucleares y la OPG es conocida como inhibidora de osteoclastos y a su vez participa en la diferenciación de osteoblastos (12).

### **1.1.1 Diagnóstico de la reabsorción radicular**

La reabsorción radicular al ser una entidad generalmente asintomática, no se diagnostica la mayoría de las veces sino hasta tener una imagen del diente o dientes en cuestión. Se ha usado a través del tiempo una gran variedad de métodos para determinar la cantidad de reabsorción radicular existente y cada vez se va ganando terreno en la exactitud, sensibilidad y especificidad (13). Existe gran controversia en la literatura en cuanto a cuál es el método más eficiente para diagnosticar la reabsorción. El diagnóstico de la reabsorción radicular generalmente se hace por medio de imágenes

radiográficas, ya sean radiografías panorámicas o periapicales, aunque su desventaja es que son métodos limitados al producir una imagen bidimensional de una estructura tridimensional, subestimando así la posible verdadera extensión de la reabsorción radicular (14). Al ser la radiografía panorámica una herramienta de uso obligado en el tratamiento ortodóncico, se usa ampliamente en la determinación de la reabsorción radicular pero se requiere una homogeneidad de conceptos, como por ejemplo describir la forma del ápice radicular al ser evaluado con este tipo de radiografías. En un estudio realizado en 2010 por Katrien et al., se intentó comprobar el consenso entre los examinadores a la hora de evaluar dichas anomalías con una radiografía panorámica como ayuda diagnóstica y el resultado fue que no hubo un consenso entre los examinadores para definir claramente la forma de la terminación de la raíz (ápice) con una radiografía panorámica, lo único que si tuvo consenso entre los examinadores fue la detección de las agenesias radiculares (15). Siguiendo con las desventajas que ofrece la radiografía panorámica a la hora de diagnosticar acertadamente la reabsorción radicular se puede mencionar el estudio realizado por Long Dao Tieu et al., donde concluyen que los cambios de angulación en los incisivos mandibulares pueden influir en la apariencia de un aumento de reabsorción radicular y en los incisivos maxilares la angulación puede dar una apariencia de raíces más cortas o más largas, y esto hace que el aporte de la radiografía panorámica al diagnóstico de la reabsorción radicular apical sea de valor limitado, dando soporte a la teoría de que cantidades grandes de RRAE por ortodoncia observadas en una radiografía panorámica es más debido a la inclinación que a una verdadera reabsorción, esto, sin contar que la magnificación oscila entre el 27.5% y el 29.3 % (16). Como se menciona anteriormente, las herramientas con que se cuenta hoy en día para el diagnóstico buscan ser más eficientes y menos perjudiciales para el paciente. Con la introducción de las nuevas tecnologías en imágenes, se han realizado comparaciones entre las radiografías convencionales y las nuevas tecnologías de las que se disponen hoy en día. Se encuentra en la literatura desacuerdos en cuanto a las diferencias entre los distintos tipos de imágenes que podemos usar a la hora de valorar una reabsorción radicular, por ejemplo se menciona en un estudio que la radiografía panorámica aumenta en un 20 % la estimación de la reabsorción comparada

con una radiografía periapical y que las radiografías periapicales digitales subestiman esta reabsorción al ser comparados con la tomografía computarizada de haz cónico- *Cone Beam Computerized Tomography* (CBCT) . En el estudio realizado por Dudic et al. en 2009, comparando la radiografía panorámica con el CBCT a la hora de evaluar las reabsorciones radiculares concluyeron que la RRAE inducida por ortodoncia esta subestimada al ser evaluada por una radiografía panorámica, al obtener 69% de diagnóstico de RRAE con el CBCT frente al 44 % con una radiografía panorámica. Aunque advierten que solo estudios histológicos y con microscopía electrónica pueden dar resultados exactos, que por obvias razones no se usan en la clínica; se especifica también que ni las superposiciones ni las angulaciones dentales son una desventaja al usar el CBCT y que hasta el momento la modalidad de imagen para detectar las reabsorciones sigue siendo la radiografía panorámica que tiene por ventaja la menor radiación al paciente y además sugiere el uso del CBCT en dos situaciones: una en investigación y la otra para monitorear casos que ameriten la sobreexposición pero que puedan ayudar a la decisión de como continuar el tratamiento ortodóncico (17). Por otro lado, en un estudio realizado en 2014 encontraron que no había diferencias significativas entre las radiografías convencionales y las digitales, en todas sus modalidades, a la hora de la exactitud en la detección de las reabsorciones radiculares (18). Al tener equipos ahora, con tecnología más avanzada que nos pueden dar imágenes tridimensionales es de importancia saber si esta tecnología es superior a las imágenes convencionales en cuanto a la exactitud al detectar reabsorciones radiculares. En un estudio del 2013, Shroki et al., compararon las radiografías convencionales, algunas tecnologías digitales y la tomografía computarizada de haz cónico- *Cone Beam Computerized Tomography* (CBCT) -dando como resultado una similitud en todas las técnicas exceptuando una ventaja del CBCT sobre las demás en la localización de las reabsorciones radiculares del tercio apical , aunque este resultado tiene su contraparte en estudios donde las técnicas convencionales son menos precisas, como el realizado por Westphalen et al. y Kravitz et al. (19).

### **1.1.2 Clasificación de la reabsorción radicular**

El trabajo realizado por Andreasen et al. (20) a lo largo de las últimas cinco décadas ha sido de gran importancia a la hora de dar una clasificación a las reabsorciones radiculares y ha sido el más ampliamente aceptado hasta ahora, sin embargo deja de lado algunas consideraciones importantes que se abarcan en una más reciente clasificación basada en la etiología, realizada por Lindskog et al. en 2006 donde subdivide las reabsorciones en tres grandes grupos: 1. Reabsorción inducida por trauma, 2. Reabsorción inducida por infección, 3. Reabsorción invasiva hiperplásica, existe un cuarto grupo que no encaja en ninguna de estas tres al que se le denomina reabsorción idiopática (tabla 1). Las reabsorciones que nos interesan en este estudio, son la inducida por ortodoncia y la de superficie que están clasificada dentro del grupo de las inducidas por trauma. En esta categoría la reabsorción puede ser el resultado de una presión por fuerzas biomecánicas ejercidas por el tratamiento ortodóncico. En todas las reabsorciones inducidas por trauma (no infecciosas) ocurre algún daño al complejo de membrana periodontal-cementoide/cemento lo que estimula la actividad clástica. La reabsorción debido a ortodoncia tiene la particularidad de que al remover el trauma inicial (fuerzas ortodóncicas), estas reabsorciones no infecciosas se inactivan y empieza un proceso de reparación (21).

**Tabla 1.** Clasificación de las reabsorciones radiculares.

INDUCIDA POR TRAUMA	INDUCIDA POR INFECCIÓN (R.INFLAMATORIA)	R.HIPERPLÁSICA INVASIVA
R. de superficie	R. Inflamatoria interna(Infecciosa)	R. Interna por reemplazo (Invasiva)
R. transitoria apical interna	R. Inflamatoria externa	R. Invasiva coronal
R. por presión	R. Inflamatoria comunicante interna-externa	R. Invasiva cervical
R. Por ortodoncia		R. Invasiva radicular
R. por reemplazo		

Tomado de: GS Heithersay. Management of tooth resorption. Australian Dental Journal Supplement 2007; 52: (1 Suppl):S105-S12.  
R: Reabsorción.

## **1.2 Reabsorción radicular apical externa provocada por fuerzas ortodóncicas**

El principal objetivo del tratamiento ortodóncico es llevar los dientes desde una maloclusión a una oclusión estable, funcional y estética con una adecuada posición corono-radicular en las 3 dimensiones (22). Se ha encontrado relación entre el tratamiento ortodóncico y la reabsorción radicular y la mayoría de veces, como se mencionó anteriormente, se evidencia a través de radiografías periapicales o panorámicas (14).

La reabsorción radicular durante el movimiento ortodóncico es considerada como el resultado de una reacción inflamatoria, por eso algunos autores la han denominado reabsorción radicular inflamatoria inducida por ortodoncia (OIIRR siglas en inglés). Pero como la extensión inflamatoria de la reabsorción radicular se extiende principalmente a través del contorno de la raíz, se puede denominar más específicamente reabsorción radicular apical externa (RRAE) que es como se denominara a lo largo de este trabajo (23).

La etiología de la reabsorción radicular externa es compleja y multifactorial, aparentemente el resultado de la reabsorción radicular por ortodoncia es debido a una combinación de factores como la variabilidad biológica individual, la predisposición genética y los efectos de los factores mecánicos (24).

Estudios de revisiones sistemáticas y meta-análisis han demostrado que hay un alto nivel de evidencia disponible para sustentar una relación entre la reabsorción radicular y el tratamiento ortodóncico, y además existen evidencias de una correlación positiva entre los crecientes niveles de fuerza y la mayor cantidad de reabsorción radicular además de la misma relación positiva entre la reabsorción radicular y el incremento en los tiempos de tratamiento (25).

Los factores que están asociados con el inicio y extensión de la RRAE pueden clasificarse como factores relacionados con el paciente o como factores relacionados con el tratamiento. Entre Los factores relacionados con el paciente se pueden mencionar: historia previa de reabsorción radicular , morfología y longitud dentoradicular, raíces con anormalidades del desarrollo, influencias genéticas, factores sistémicos, deficiencias hormonales, hipotiroidismo, hipopituitarismo, asma, proximidad radicular al hueso cortical, densidad alveolar, características del hueso de soporte , trauma dentoalveolar previo, alcoholismo crónico, tratamiento endodóncico, severidad y tipo de maloclusión, género y edad del paciente (24). Podemos incluso también mencionar que las fuerzas oclusales parafuncionales y/o multidireccionales pueden producir RRAE, como se demuestra en estudios donde hay un 13 % de pacientes con diferentes grados de RRAE y que nunca han sido sometidos a tratamiento ortodóncico, como se mencionó anteriormente en este trabajo. Se ha escrito además que también ciertos tipos de maloclusiones como la maloclusión de mordida abierta con empuje lingual han sido relacionadas con algún grado de RRAE anterior al tratamiento dental u ortodóncico y se ha observado un aumento en la severidad de la RRAE en dientes sin antagonistas que han sido sometidos a fuerzas ortodóncicas comparados con dientes control (13).

Dentro de los factores relacionados con el tratamiento encontramos la frecuencia de la aplicación de la fuerza, la magnitud de la fuerza, la duración de la fuerza, el tipo de diente (se ha reportado que los dientes que más sufren reabsorción son los incisivos superiores) y la dirección del movimiento. Según el Meta análisis presentado por GR Segal et al., la duración de la fuerza y la cantidad de desplazamiento apical son contribuyentes a la reabsorción radicular (26). Estos hallazgos son consecuentes con los



hallazgos obtenidos en el estudio de Maltha JC et al. donde concluyeron en un estudio en perros que la reabsorción radicular aumenta con la duración de la aplicación de la fuerza y que las fuerzas intermitentes causan menos reabsorción que las fuerzas continuas, sugiriendo también que la magnitud de la fuerza probablemente no es decisiva (27), en contraposición con los resultados obtenidos por Weltman et al. donde concluyen que la aplicación de grandes fuerzas producen significativamente más RRAE que las fuerzas livianas (24), los resultados del estudio de Ballard et al., también están de acuerdo con que las fuerzas intermitentes producen significativamente menos reabsorción radicular que las fuerzas continuas, concluyendo que la activación de las fuerzas intermitentes, comparadas con las fuerzas continuas, podría ser un método seguro para prevenir una reabsorción radicular significativa aunque también advierten que ese método podría comprometer la eficacia del movimiento dental (28). Análisis de estos factores contribuyentes son en cierta medida concordantes entre sí, como los de este estudio realizado por Jung Hu et al. donde aporta según su estudio factores que influyen en la reabsorción radicular durante el movimiento ortodóncico entre los cuales están la edad, el género, nutrición, genética, tipo de aparatología ortodóncica, magnitud de la fuerza, si se requiere o no extracciones dentales, duración del tratamiento y la distancia del movimiento dental (4).

Se ha estudiado ampliamente el papel de la magnitud de la fuerza en la aparición de la reabsorción radicular, las llamadas fuerzas pesadas (225 g) vs las fuerzas livianas (25g), se han puesto a prueba en numerosos ensayos relacionándolas con los diferentes tipos de movimientos ortodóncicos, como el ensayo de Montenegro et al. en 2012 donde se han encontrado diferencias significativas en la cantidad de reabsorción radicular provocada por fuerzas pesadas en el movimiento extrusivo comparadas con fuerzas leves aunque la discrepancia entre fuerzas leves y pesadas no fue significativa en cuanto a cantidad de reabsorción por tercios en el movimiento extrusivo, tampoco en el intrusivo y según las conclusiones del estudio, las partes más propensas para la reabsorción en el movimiento intrusivo son el tercio apical y las zonas interradiculares, tampoco se vio afectada la vitalidad dental en el movimiento intrusivo de hasta 300 g.,

sin embargo, estudios histológicos confirmaron disrupción odontoblástica, vacuolización, y congestión vascular moderada al aplicarse fuerzas de 50 ó 300 g en movimientos intrusivos por un tiempo de 1 a 12 semanas. Los movimientos rotacionales son más propensos a generar reabsorción radicular con fuerzas pesadas (225g) y el tercio que más sufre reabsorción es el tercio medio. En el movimiento de inclinación bucal también se encontraron los patrones seguidos para otros tipos de movimientos donde hay más reabsorción con fuerzas pesadas (13).

En cuanto a los tipos de movimiento ortodóncico se ha evidenciado que aunque todos los movimientos pueden inducir reabsorción radicular, la intrusión puede crear una disminución significativa en la longitud radicular y causar mayor estrés relativo en el ápice, siendo la reabsorción radicular apical directamente proporcional a la magnitud de la fuerza intrusiva, y en mayor proporción en las superficies mesioapicales y distoapicales que en otras (29). Existen estudios donde experimentalmente han demostrado las reacciones tisulares iatrogénicas después del movimiento dental a través del alveolo, obteniendo evidencia histológica de diferentes patrones de RRAE debido a ciertos movimientos ortodóncicos después de aplicar diferentes magnitudes de fuerza, mostrando diferencias en los patrones de la RRAE y en la respuesta de los tejidos, resultados que dependían no solo del tipo de movimiento sino también en el grosor de las capas cementoide, de dentina y de predentina de cada individuo. Estos estudios revelaron que la reacción general a movimientos de extrusión entre 3 y 5 semanas de duración producían muy poca reabsorción apical pero si se observaba una leve reabsorción en tercio medio radicular; en el caso de las intrusiones se observó comúnmente reabsorciones apicales laterales y en el tercio medio y en los movimientos de inclinación se observaron reabsorciones apicales laterales y de tercio medio pero no reabsorciones apicales, la conclusión de estos estudios fue que los movimientos experimentales de intrusión, extrusión y de inclinación de corta duración ( menos de 5 semanas) dieron como resultado diferentes clases de reabsorciones radiculares y que los cráteres de reabsorción fueron generalmente muy pequeños y superficiales bajo fuerzas moderadas y además se observó que fueron reparados por cemento celular al

remover la fuerza. Además del tipo de movimiento, según estudios realizados, también se debe tener en consideración como factor de reabsorción la dirección de la fuerza (13).

Es determinante, según varios estudios, la duración de la fuerza en cuanto a la aparición de la reabsorción radicular (RRAE) y difícilmente se puede separar de la magnitud de la fuerza como factor predisponente aunque existen estudios que han reportado que independiente de la magnitud y del tipo de movimiento, se han encontrado diferencias significativas en la cantidad de reabsorción radicular dependiente de la duración del tratamiento. Se concluyó en esos estudios que la reabsorción radicular era muchísimo mayor en tratamientos de duración larga y que las fuerzas leves producían menos reabsorción que las pesadas. Dando así, una relación al volumen de los cráteres de reabsorción con la duración y con la magnitud de la fuerza (13).

Se encuentra discutido ampliamente en la literatura la posición que juega el metabolismo del paciente en la aparición de la reabsorción radicular pues se argumenta que fuerzas de gran magnitud no necesariamente están relacionadas con la reabsorción radicular en todos los pacientes y además que en otros individuos, fuerzas de magnitud moderada podrían producir la patología de forma severa, esto hizo suponer que las fuerzas ortodóncicas y el tratamiento ortodóncico no eran los únicos factores desencadenantes de la reabsorción radicular por ortodoncia y que el estado metabólico podría tener un papel importante en esta (13).

La reabsorción radicular comienza con una reabsorción en el cemento, esta fase inicial es reversible y el área reabsorbida puede cicatrizar completamente al depositar nuevo cemento si la fuerza ortodóncica es detenida, esta reabsorción del cemento no es un riesgo para el diente, pero cuando esta pasa a la dentina entonces se vuelve irreversible y las áreas de reabsorción solo pueden ser reparadas con aposición de cemento (27). Las fuerzas ortodóncicas inducen una respuesta inmune sistémica que tiene relación con monocitos inflamatorios, estos monocitos inflamatorios sistémicos pueden ser reclutados en el LPD por el estímulo de las fuerzas ortodóncicas (30).

Es ampliamente discutido en estudios dedicados a la observación del fenómeno de la reabsorción radicular la proporción de dicha reabsorción que existe en los dientes sometidos a tratamiento ortodóncico y gran parte de ellos coincide en que la reabsorción radicular (RRAE) ocurre en un 90 % de los dientes que han sido movidos con aparatología ortodóncica y que solo un 1-5% de estos dientes sufre una reabsorción de más de un tercio de la raíz (31) (25). Además, se ha encontrado que la reabsorción radicular apical promedio debida a ortodoncia podría ser no significativa en cuanto que la mayoría de los dientes anteriores sometidos a movimientos ortodóncicos sufren menos de 1.5 mm de reabsorción con el tratamiento y se ha encontrado en algunos ensayos clínicos, como dato adicional, que el incisivo lateral se reabsorbe más que el central (32) (33). Estos mismos autores han demostrado que los pacientes que han presentado una reabsorción radicular detectable durante los primeros 6 meses de tratamiento activo son más propensos de experimentar reabsorción en los siguientes 6 meses.

Lo anterior va en desacuerdo con estudios que describen una afectación variable que afecta un 15% de los pacientes tratados ortodóncicamente. Estos pacientes experimentarían una reabsorción radicular apical externa (RRAE) moderada o severa y que el 10-20 % de los casos han reportado tener reabsorción severa de más de 3mm (34), se puede decir que no hay un consenso exacto en cuanto a las proporciones de la reabsorción radicular en el tratamiento ortodóncico.

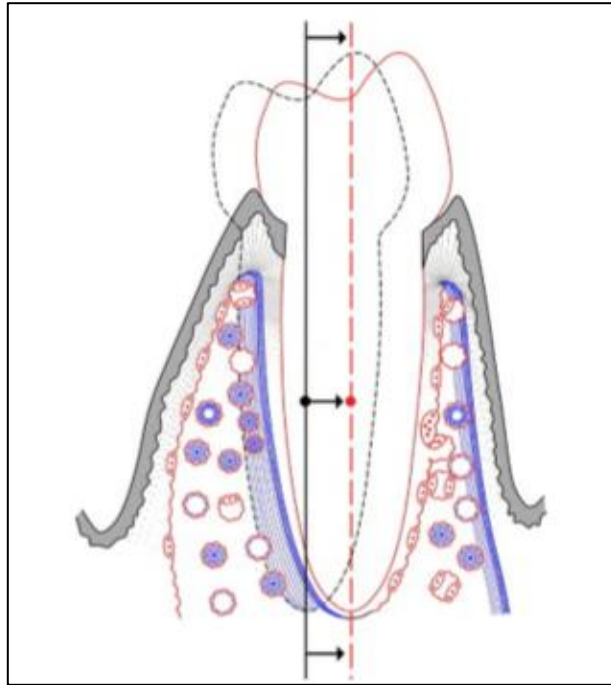
Independiente de la extensión del tratamiento, la RRAE generalmente no progresa después de que el tratamiento ortodóncico ha finalizado, y según los estudios de Levander y Malmgren en 2000 (35) y de Jonsson et al. en 2007 (36), en pacientes con reabsorción radicular severa no hubo pérdida dental debido a la reabsorción a los 5 -25 años después de finalizado el tratamiento. Aún más, esos dientes con reabsorciones severas no mostraron mayor movilidad que los dientes sin reabsorción, la única movilidad considerable fue en incisivos con raíces de menos de 10 mm a los 5 años de terminado el tratamiento, estas consecuencias son más marcadas si la reabsorción está acompañada de pérdida ósea periodontal (37). Una reducción significativa de la longitud

radicular puede causar una proporción corono-radicular desfavorable, esto tiene una gran significancia clínica especialmente si ello es coincidente con una reabsorción ósea alveolar o con un retratamiento ortodóncico. Una pérdida de estructura radicular apical de 3mm es equivalente a 1 mm de pérdida de cresta alveolar, lo que significa que una pérdida ósea alveolar llegara a su nivel crítico mucho más rápido si es acompañada de RRAE (25).

### **1.2.1 Biomecánica y biología de la reabsorción radicular por tratamiento ortodóncico**

El movimiento ortodóncico está basado en un remodelado del hueso alveolar y del ligamento periodontal inducido por fuerzas aplicadas. La formación de necrosis en el ligamento periodontal en el lado de la presión y la formación de una zona hialínica libre de células y seguido de una reabsorción osteoclástica del hueso alveolar vecino y de la aposición ósea por los osteoblastos en el lado de la tensión es una buena manera de describir la histología del proceso de movimiento dental ortodóncico. Ahora bien, el proceso de reabsorción de los tejidos duros dentales y del tejido óseo parece tener un inicio por la actividad de las citoquinas. Las células inmunes realizan una extravasación en el LPD e interactúan con células locales elaborando una gran cantidad de señales moleculares (38) (Fig. 1).

Se debe tener en cuenta que al realizar un movimiento dental dentro del hueso alveolar con fines ortodóncicos, constituye una agresión mecánica que interrumpe la hemostasia del ligamento periodontal y que esto no implicaría una alteración a la superficie radicular salvo que la agresión mecánica supere el umbral biológico de la raíz y del ligamento periodontal en el alveolo. Cuando la magnitud y la dirección de la fuerza mecánica no son compatibles con la fisiología de la región anatómica ósea aparecerá la RRAE en un amplio rango de severidad altamente dependiente de la predisposición genética del paciente y de la duración y tipo de estímulo mecánico (13).



**Fig.1** Fisiología ósea asociada a traslación de un diente. Nótese un modelado coordinado óseo y una respuesta de remodelado. Esto permite un movimiento dental respecto al hueso basal manteniendo relación funcional con el periodonto. Actividad osteoclástica y osteoblástica en rojo y azul respectivamente. (Modificado de: Iglesias-Linares A, et al. (39))

Al realizar un movimiento dental se da una compresión en el LPD y se libera ATP de las células adyacentes. Durante el proceso de la adhesión de este ATP extracelular, el ligando del receptor prurinérgico P2X canal iónico 7 (P2RX7) en la superficie celular de los macrófagos y/o monocitos cambia, creando canales en la membrana celular que facilita el intercambio iónico de potasio (K), sodio (Na) y /o calcio (Ca) desde adentro/afuera de la célula, durante este intercambio iónico, los iones de potasio (K) se pierden de la célula mientras que los iones de calcio (Ca) intracelulares aumentan. Esto lleva a la activación del complejo inflamatorio dentro de la célula, el cual contiene la enzima caspasa -1 también llamada enzima convertidora de interleuquina o ICE por sus siglas en inglés, la caspasa -1 activada media para la maduración de la interleuquina 1beta (IL-1b) y la liberación de la IL-1b activa (40).

Cabe mencionar que algunas células efectoras están implicadas en el proceso reabsortivo específicamente los osteoclastos y odontoblastos con características morfológicas y estructurales extremadamente similares y se ha confirmado que las células del ligamento periodontal (LPD) y los precursores hematopoyéticos derivados de la médula ósea pueden ser dirigidos directamente hacia la diferenciación odontoclástica desde un estado semiquiescente hacia uno de superespecialización necesaria para promover la reabsorción radicular y del hueso alveolar (7). En concordancia con lo anterior se ha descubierto que la hipoxia y la fuerza compresiva toman parte en la iniciación de la osteoclastogénesis en el movimiento ortodóncico y pueden llegar a tener efectos combinatorios, además se encontró que la hipoxia actúa de una manera más lenta pero más duradera (41).

Las células del LPD producen también IL-1beta al ser estimuladas por estrés mecánico y se ha observado incremento en la actividad reabsortiva ósea de estas células productoras de IL-1 beta al ser estimuladas. La IL-1beta estimula la osteoclastogénesis al aumentar la expresión del RANKL y al estimular directamente la diferenciación de los precursores osteoclásticos, por este mecanismo es probable que la IL-1beta module la reabsorción ósea causada por las fuerzas ortodóncicas (9). Siguiendo la línea de los hallazgos sobre la reabsorción radicular por ortodoncia mediada por RANKL, se ha teorizado que fuerzas compresivas entre 0,5 g y 3,0 g/cm<sup>2</sup> aplicada secuencialmente a células del LPD por 24 horas inducen un aumento en la expresión del RANKL y un descenso paralelo en la expresión de la OPG en el umbral de 2,0 g/cm<sup>2</sup>. Específicamente entre el rango de 2,0 y 3,0 g/cm<sup>2</sup> de fuerza, el aumento en el RANKL y el descenso de la OPG se da de una manera dependiente a la fuerza. En conclusión se puede afirmar que los niveles de OPG/RANKL fluctúan en una manera discontinua durante el movimiento dental por fuerzas ortodóncicas, dependiendo de la magnitud de la fuerza y de su relación con el tiempo. Además se han encontrado proteínas de adhesión en estudios de experimentación, como la osteopontina (OPN), Proteína de la matriz extracelular cargada negativamente que desempeña un papel en la regulación del metabolismo del hueso y en una variedad de otras funciones biológicas, es inducida por las células del

LPD en situaciones de estrés mecánico como las fuerzas ortodóncicas, y se ha concluido gracias a estudios realizados en animales que la ausencia de OPN suprime o regula la reabsorción radicular secundaria a fuerzas ortodóncicas, y como la ameloblastina que se ha demostrado también una relación directa con la reabsorción radicular. Estudios recientes han demostrado la importancia de la OPN en la activación de los osteoclastos durante el proceso de reabsorción radicular, ésta participa en la adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular al inicio de una reabsorción fisiológica o patológica (42).

Se ha tomado en consideración la densidad ósea como otro más de los factores de impacto en la reabsorción radicular causado por ortodoncia. Según algunos autores la densidad ósea juega un papel importante en facilitar el movimiento ortodóncico. Tanto así, como que la reducción en la densidad ósea puede incrementar significativamente la velocidad de movimiento. Además que el tipo de densidad ósea que puede variar según la edad, estilos de vida, factores genéticos, factores ambientales, puede influir en resultados no deseados como la reabsorción radicular apical externa (RRAE) (39). De otro lado, se concluyó en un estudio que la densidad en la red trabecular de la sínfisis mandibular, ni el grosor del hueso cortical, ni la cantidad de hueso presente alrededor del diente tenían una relación con la reabsorción radicular (43). En un interesante estudio de elementos finitos sobre la influencia de la fuerza ortodóncica en el cemento apical se concluyó que el estrés mecánico aumenta en el ápice radicular a medida que aumenta el grosor del cemento (44).

Se debe tener muy en cuenta la dureza y el módulo de elasticidad de la raíz dental ya que esta varía considerablemente dependiendo del tercio radicular. En un premolar la dureza y módulo de elasticidad promedio del cemento va disminuyendo gradualmente desde el tercio cervical al apical en las paredes lingual y bucal, estas características físicas pueden jugar un papel importante en la determinación de los patrones de reabsorción radicular después de aplicar diferentes tipos específicos de fuerzas ortodóncicas (13).



### 1.3 Reabsorción radicular y genética

Fue Newman en 1975, en su trabajo "*possible etiologic factors in external root resorption*" el primero en relacionar la genética con la reabsorción radicular, aunque no se había encontrado en ese tiempo una relación directa para la predisposición genética, fue solo hasta 1997 que con el trabajo de Harris et al. Donde se demostró una alta heredabilidad aunque esta no proveía información sobre el número de los posibles genes contribuyentes al fenotipo (45).

En su trabajo Harris et al. teorizaba que las fuerzas mecánicas por si solas, no contaban en gran medida para la cuantificación en la variación y extensión de la RRAE, él decía que las mismas fuerzas ortodóncicas aparentemente tenían diferentes efectos dependiendo de la bioquímica o la fisiología del paciente, esto implica que puede haber un componente genético en la susceptibilidad a la RRAE llegando de un 60% a un 80 % (46). Estimados de heredabilidad han demostrado que aproximadamente la mitad de las variaciones en la RRAE concurrente con ortodoncia y casi dos tercios de la RRAE de los incisivos centrales superiores puede ser atribuida a la variación genética. Como las fuerzas mecánicas y otros factores ambientales no explican adecuadamente las variaciones entre individuos a la RRAE, el interés ha crecido en la genética. La reacción a las fuerzas ortodóncicas, incluyendo la tasa de movimiento dental puede diferir entre individuos dependiendo de los antecedentes genéticos (5).

El movimiento dental es el resultado de un proceso de mecanotransducción donde un estímulo mecánico activa una respuesta biológica. En el caso del movimiento ortodóncico una carga mecánica que actúa en el diente, y secundariamente en el LPD, hueso y raíz dental, induce la activación de una respuesta molecular aun no entendida completamente, la cual provoca una respuesta biológica orquestada a nivel celular y tisular. También se ha demostrado que dicha respuesta no es exactamente igual en todos los pacientes, además, se ha visto que el uso de las mismas fuerzas biomecánicas y protocolos terapéuticos iguales no necesariamente llevan a resultados iguales en

términos de tipo de tratamiento ortodóncico, tasa de movimiento dental u ocurrencia de iatrogenias tal como la RRAE. Respecto a esto, la respuesta biológica individual debida a un estímulo mecánico esta mayormente codificada por el material genético del individuo (ADN), la maquinaria genética regulatoria y la influencia en estos de los mecanismos regulatorios epigenéticos. La formación de las proteínas, su actividad biológica y los niveles de secreción pueden estar alterados genéticamente por ciertos mecanismos regulatorios, por mencionar solo algunos de los mecanismos que hacen de la individualidad de las respuestas biológicas una realidad. Estos mecanismos regulatorios genéticos y sus variaciones son a menudo codificados por la secuencia de ADN y son así transmitidos genéticamente. Es la heredabilidad de ciertas variaciones en el perfil genético y en los genes la que predispone respuestas específicas a ciertos estímulos mecánicos como la carga ortodóncica o a respuestas biológicas que muestran como el movimiento dental varía entre individuos. En estudios recientes se ha descrito que la herencia puede contar hasta en un 50% de las variaciones observadas en la RRAE postortodoncia (13).

Los tipos de estudio genéticos más usados en humanos para el estudio de la RRAE postortodoncia son: Estudios de ligamiento usando familias, donde se realizan análisis cuantitativos para fabricar mapas cromosómicos que tienen identificados las localizaciones de los genes o un gen determinado. Se utilizan para conseguir determinar localizaciones cromosómicas concretas, basándose en que algunas localizaciones se transmiten del mismo modo generación tras generación y los otros tipos de estudio son los estudios de asociación genética basado en la población que se realizan cuando es difícil aislar el gen específico de la enfermedad debido a que la transmisión genética se da de forma compleja y hay múltiples genes asociados que además están influenciados por factores externos (13) (47).

En los análisis de ligamiento se extraen los datos después de explorar la transmisión de los alelos “problema” dentro de los genes del candidato o en los *loci* específicos del genoma de miembros de una misma familia, padres e hijos que hayan tenido tratamiento ortodóncico y compartan una historia confirmada de RRAE, por ejemplo.

Los estudios de asociación genética tienen un diseño de casos y control y deben ser realizados con una amplia muestra de pacientes que hayan sido afectados (casos) y que no hayan sido afectados (controles) por la RRAE. Las variantes genéticas o polimorfismos son genotipados independientemente o agrupados por su potencial implicación (asociación estadística) con la RRAE post-ortodoncia (13). Los alelos son la variación de un gen y un polimorfismo genético es cuando un alelo específico alcanza una frecuencia de al menos un 1% en la población general. Los polimorfismos son considerados variaciones normales de la población que pueden dar lugar o no a variaciones en el fenotipo. Generalmente, los polimorfismos participan en el desarrollo de la patología pero no existe una relación de causalidad directa, es decir no hay una relación clara entre la presencia del alelo polimórfico y el desarrollo de la enfermedad, aunque si la hace más susceptible a ella en muchas ocasiones. Existen varias formas de polimorfismos, entre ellas podemos mencionar: Los polimorfismos de nucleótido único- siglas en inglés- (SNPs) que se presentan cuando dos formas de un alelo se diferencian por el cambio de un solo nucleótido, por ejemplo C>T. Las repeticiones simples en tándem (*simple tandem repeats* –STRs-) o los número variable de repeticiones tándem (*variable number of tandem repeats* -VNTR-) son polimorfismos que se caracterizan por la presencia respectivamente de pocas o muchas repeticiones de una secuencia de nucleótidos (47).

La asociación de la enfermedad con marcadores genéticos se usa para detectar y crear mapas de la posición cromosómica y se toma a menudo como un indicativo de la susceptibilidad a la enfermedad. El análisis de ligamiento familiar usando los genes del candidato se basa en la evidencia de la heredabilidad de la RRAE, donde la reabsorción radicular se ve como una patología que puede ser el resultado de unos alelos “portadores de la enfermedad” heredados. La RRAE es un fenómeno asociado con la interleuquina 1 (IL-1). Las interleuquinas son péptidos de la familia de las citoquinas y actúan como sustancias de señalización en el sistema inmune. La IL-1 se encuentra en dos formas: IL-1 alfa e IL-1 beta. La IL-1 actúa directamente o indirectamente en la diferenciación de los osteoclastos y por tanto puede actuar en la reabsorción radicular,

esta hipótesis se basa en el hallazgo de que la concentración de la IL-1 beta en el fluido crevicular y en el tejido gingival se encuentra aumentada durante los tratamientos ortodóncicos. En un estudio se demostró la asociación entre el alelo 1 del polimorfismo (+3954) del gen de la *IL-1B* y la RRAE. Los portadores homocigóticos de este alelo en particular tenían un incremento de 5.6 veces en el riesgo de reabsorción (más de 2 mm) en el incisivo central superior comparado con el grupo control heterocigótico (48).

En el estudio realizado por Al-Qawasmi et al. en 2003 (45), se hizo la primera descripción de un marcador genético que identificaba a individuos propensos a tener RRAE. En ese estudio se identificó una asociación entre la RRAE en el tratamiento ortodóncico y los polimorfismos del gen de la *interleuquina-1β* [+3954 C>T (rs1143634)] (*IL-1β* +3954 C>T). La IL-1 se ha asociado frecuentemente a inflamación en el tejido conectivo y en el hueso, es más, la IL-1 se ha señalado como una citoquina potente de la reabsorción ósea, y como componente de las vías que llevan a la reabsorción radicular (49). En la misma línea, estudios recientes usando diferentes mecanismos experimentales y diseños de estudio han provisto datos sobre la variación en los genes, usualmente SNPs, que influye el proceso del desarrollo de la RRAE secundaria a fuerzas ortodóncicas. Tal es el caso de algunas de las variantes del *cluster* del gen de la interleuquina 1 (*IL-1*), uno de los más frecuentemente estudiados relacionados con la RRAE. Aunque aún existe cierto debate en la literatura sobre la influencia de dicho gen en el proceso de la RRAE. Más específicamente, se ha sugerido que algunas variantes del gen de la *IL1B* que codifican para la proteína IL-1beta, también juegan un papel importante en el remodelado óseo alveolar que sucede durante el movimiento ortodóncico, mientras que algunas variantes del gen que codifican para el balance o desbalance de la IL-1beta pueden jugar un papel importante al influenciar la RRAE (13).

En un artículo publicado en 2016, Guo Y, et al. (50), hace mención al trabajo de Iglesias et al diciendo que demostraron que el alelo TT del polimorfismo del nucleótido único (SNP) rs (419598) de la *IL-1RN* era alta y positivamente relacionado con la RRAE. Aunque no hay aun relación entre el SNP en el gen *IL6* y la RRAE, algunos estudios han

demostrado que el nivel de IL-6 en el fluido cervical cambia con el movimiento ortodónico y que su nivel es alto en tejidos con reabsorción radicular (50).

El *clúster* del gen de la interleuquina 1 (*IL1*) en el cromosoma 2 contiene genes que codifican las citoquinas proinflamatorias entre las cuales están la IL 1 alfa y la IL 1 beta, y también las citoquinas antiinflamatorias como las IL1ra. Esta última es una citoquina que inhibe la actividad de la IL-1 al unirse a los receptores de la IL-1 sin inducir a la transducción, un desbalance entre la producción de IL-1 y de IL-1ra ayudara a mantener una inflamación crónica. Los polimorfismos en la región del cluster del gen *IL1* son moduladores de los niveles de la IL-1 y de la IL-1ra. El hecho de que el genotipo 2/2 (TT) para el gen *IL1RN*, el SNP mostró una fuerte asociación (*OR*: 6,75; *P*=0,001) con RRAE postortodónica, podría ser consecuente con un incremento en los niveles de proteína IL1ra como lo han demostrado otros estudios *in vivo* e *in vitro*. El incremento del antagonista competitivo de la acción inflamatoria de la IL1 podría asociarse con una tasa de remodelado óseo disminuida. Cualquier desbalance en los niveles de las citoquinas IL1ra/IL1b podría influir no solo en el remodelado óseo sino en el subsecuente incremento del stress radicular durante el movimiento ortodónico. Esto se ve claramente en los modelos de ratones *KO* de la IL1B en cuyos estudios, basados en esa evidencia, describieron una RRAE agresiva y generalizada secundaria a aplicación de una fuerza. Aún más, la presencia del alelo *IL1RN2* en individuos heterocigotos (*P* = 0,004) u homocigotos (*P* = 0,49) revelan una probable tendencia a la protección contra la RRAE, pero se requieren más estudios para corroborar esta afirmación (13).

Los estudios que se han realizado hasta el momento se concentran principalmente en las variaciones localizadas en los genes involucrados con los mecanismos regulatorios de la actividad clástica, la cual media en el remodelado óseo durante el movimiento ortodónico, como por ejemplo las variantes en el *cluster* del gen de la *IL1* (*IL1B*; *IL1A*, *IL1RN*). Otros estudios se han concentrado en variantes genéticas de los genes *TNFRSF11B* (*OPG*), *TNFRSF11A* (*RANK*) que pueden influir en el proceso de la reabsorción radicular de alguna manera ya que las proteínas codificadas pertenecen a la vía OPG/RANKL/RANK la cual regula el proceso de remodelado óseo mineral. Sin embargo,

no solo se han estudiado los genes que afectan los mecanismos regulatorios y de activación de las células clásticas sino que también se han estudiado en ortodoncia la habilidad de los odontoclastos/osteoclastos para adherirse a la superficie de la raíz lo que se ha sugerido como un posible primer paso en el proceso reabsortivo durante la RRAE en ortodoncia (13).

La confirmación de la influencia de los polimorfismos genéticos puede ser una gran herramienta a la hora de prevenir la RRAE, en el futuro probablemente, antes del tratamiento ortodóncico, los paciente serán analizados genéticamente (*IL-1* y otros) con test genéticos sacados de células de la cavidad oral, así será posible advertir a los pacientes de su predisposición a la RRAE antes de tratarse (51).

## **1.4 Alineadores ortodóncicos**

### **1.4.1 Historia y fabricación de los alineadores en el tratamiento ortodóncico**

El concepto de alineación dental con alineadores removible transparentes ha sido descrito en su origen como parte de una técnica ortodóncica con necesidad de empleo de reducción dental interproximal (IPR) por Sheridan et al., basada en la técnica de “preparación” de Kesling (52). Ya en 1945, Kesling introdujo el concepto de aparatología flexible removible para movimientos ortodóncicos menores como última etapa en la terapéutica con aparatología fija (53).

La técnica “de preparación” y alineamiento dental de Kesling con alineadores transparentes era una técnica usada con algún éxito en su época pero con la gran desventaja que había que realizar impresiones casi en cada visita para poder fabricar los componentes que harían el movimiento dental, esto fue superado algunos años después con escaneo de imágenes de modelos de alta precisión usando un software y manufactura tecnológica basado en un plan de tratamiento realizado por el ortodoncista (52).

Fue en 1971 cuando Ponitz introdujo un “retenedor invisible” que usaba la idea de Kesling de pre-posicionar dientes en un modelo. Tal como el aparato de Kesling, el “retenedor invisible” solo podía ejercer movimientos menores. Ya en los años 90 Sheridan describe una técnica de usar alineadores transparentes conjuntamente con reducción dental interproximal, y todavía solo para movimientos dentales menores (54).

La tecnología ha revolucionado las posibilidades de tratamiento en ortodoncia. La firma *Align Technology, Inc. Santa Clara, CA, USA*. Desarrolla y lanza al mercado en 1999, una tecnología tridimensional enlazada con un proceso manufacturado desarrollando una serie de posicionadores estéticos removibles llamados Invisalign® (fig.2), hoy en día se cuenta con la sexta generación (Invisalign®G6) de estos alineadores cada uno con sus modificaciones a lo largo del tiempo. La última generación es la Invisalign®G6 con controles 3D que ofrece un mayor control de la posición final de los dientes en el plan de tratamiento para conseguir los objetivos del tratamiento. Solución para la extracción de primeros premolares que permite tratar casos de apiñamiento severo o biprotrusión maxilar planeados para lograr el máximo anclaje.

Según un artículo publicado en 2017, en el 2015 existían 27 compañías dedicadas a la fabricación y comercialización de alineadores transparentes y se dividen en cuatro categorías a saber: la primera categoría son los alineadores indicados para movimientos dentales menores ((MTM-sigla en inglés)y tienen una aplicabilidad clínica limitada, la segunda categoría es la llamada alternativa directa al consumidor que requiere una relativa supervisión profesional, luego está la tercera categoría que es la de hágalo usted mismo con tecnología 3D plan de tratamiento 3D, usando un software e impresoras 3D y Scanner para laboratorios y por ultimo esta la categoría llamada de sistemas complejos y completos, que es en esta categoría donde se encuentra Invisalign®.



**Fig. 2** Alineador ortodóncico Invisalign®

#### **1.4.2. Biomecánica del movimiento dental con alineadores**

El tratamiento con Invisalign® se encuentra en la categoría de tratamientos con aparatología removible. Este actúa con fuerzas intermitentes a los dientes tal y como lo hace la mayoría de los aparatos activos removibles. Varias publicaciones señalan que la pausa en el tratamiento con fuerzas intermitentes permite al cemento reabsorbido cicatrizar y prevenir futuras reabsorciones. Por otro lado, las fuerzas intermitentes han sido relacionadas con fuerzas de balanceo. No existe diferencia en si la fuerza es aplicada por un aparato removible tradicional como un Hawley con muelles o tornillos o por alineadores. Se asume que cada alineador está diseñado para mover los dientes hasta 0,2 mm, esto es, la fuerza ortodóncica que experimentan los dientes con Invisalign® es una fuerza de categoría baja. Hay que recordar que no se ha demostrado que las diferencias en las fuerzas, sean grandes fuerzas o fuerzas livianas, sea un factor en la RRAE (55).

En un estudio publicado en 2017, que buscaba representar el primer intento para clarificar el mecanismo biológico detrás de los alineadores, se demostró que los alineadores de Invisalign® ejercen una fuerza de 1 N al distalizar un molar maxilar. Esta fuerza produce un incremento en la concentración de mediadores de modelado y remodelado óseo en ambos lados del movimiento, en el de presión (IL-1b, RANKL) y en el de tensión (TGF-1b, OPN) (56).



## **1.5 Diferencia entre aparatología fija y alineadores en ortodoncia**

La estética es hoy en día una de las mayores preocupaciones y demandas por parte de los pacientes pero a su vez la preocupación por el equilibrio y la salud ponen un reto a los profesionales que están comprometidos en ofrecer a sus pacientes lo mejor y a su vez cumplir hasta donde sea médica y éticamente posible con sus expectativas; la ortodoncia no es ajena a estos preceptos , puesto que la demanda de correcciones de las maloclusiones y los altos estándares de estética dental que cada vez son mayores , exigen al ortodoncista buscar alternativas que cumplan con el objetivo principal de su especialidad y a su vez que cumpla con las demandas del paciente.

Entre las opciones disponibles para aquellos pacientes que demandan una alternativa a la aparatología convencional esta la denominada aparatología estética, pero sigue siendo una aparatología que debe ir fija en los dientes y puede ser irritante a los tejidos blandos y aún impedir una fonación adecuada, además de los problemas de tinción que presentan. La aparatología lingual puede ofrecer una ventaja en cuanto a estética puesto que no es visible pero sigue siendo una desventaja en cuanto a lesiones en tejido blando y en la fonación (57).

La ortodoncia removible además de ser más estética, supone un mejoramiento en la higiene y en las condiciones de salud gingival añadiendo a esto una mayor satisfacción con el tratamiento, que la que manifiestan los pacientes con ortodoncia fija (58). Este hallazgo va en contraposición con el estudio realizado por Miethke et al. en 2005, donde en su trabajo sobre comparación de la salud periodontal de pacientes con aparatología fija convencional y pacientes con Invisalign®, no dan como resultado una mejor salud periodontal en pacientes con alineadores removibles al compararlos con paciente con aparatología fija, sin embargo concluyen que la salud periodontal de los pacientes con alineadores no se ve comprometida aun cuando los alineadores cubran parte de la encía queratinizada por largos periodos de tiempo y concluyen atribuyendo esto a la posibilidad de remover los alineadores para una buena higiene oral (59). Este

mismo grupo en su trabajo comparativo de alineadores y ortodoncia fija lingual si va en consecuencia con Azaripour et al. (58), al concluir que la salud periodontal de los pacientes portadores de alineadores removibles es mejor que la de los pacientes con aparatología fija lingual y esto posiblemente por la dificultad de la higiene en esta zona de la boca (60).

En otro trabajo realizado por Abbate et al., se concluyó que los alineadores removibles eran mejor para la salud periodontal y para el compromiso en cuanto a la higiene oral de un grupo de adolescentes en un periodo de un año de tratamiento al comparar dicho grupo con otro del mismo grupo etario pero con aparatología fija (61). Cabe mencionar que en una revisión sistemática realizada por Rosini et al. en 2015, concluyeron los autores que aunque la terapia con alineadores transparentes alinea y nivela los arcos, es efectiva en el control de la intrusión anterior pero no en su extrusión, es efectiva en el control de la inclinación posterior buco lingual pero no la anterior, es efectiva en el control del movimiento en masa de los molares superiores de cerca de 1.5 mm; pero advierten que debe interpretarse con precaución esta revisión por la cantidad, calidad y heterogeneidad de los estudios encontrados (62).

Un estudio realizado en 2016 encontró que las personas que eligen alineadores transparentes son personas de mayor edad a las que eligen ortodoncia convencional, podría ser por la razón que las personas mayores prefieren los beneficios de la estética que brindan estos alineadores. En conclusión sacaron que los alineadores, como la ortodoncia fija, pueden alcanzar un gran resultado con los pacientes apropiados. Encontraron también que la aparatología fija mejora más eficientemente la maloclusión que Invisalign®, la ventaja que tuvo Invisalign® es que el tratamiento fue más rápido en un 30 % (5,7 meses) que la aparatología fija (63).

## 1.6 Reabsorción radicular en tratamiento ortodóncico con alineadores

Poco se ha escrito de la RRAE en dientes tratados ortodóncicamente con alineadores hasta el momento actual, un caso reportado por Brezniak en 2008, donde se realizó tratamiento ortodóncico a un paciente de 25 años según las indicaciones de Invisalign®, donde el paciente al final del tratamiento estaba satisfecho con el resultado pero al tomar radiografías de control se evidencio reabsorción radicular de 2mm-1/3 de longitud original de la raíz de los 4 incisivos superiores, se supo que el paciente había tenido trauma dentoalveolar de los dos incisivos centrales 15 años antes del tratamiento ortodóncico sin poder concluir que este trauma haya sido causa de la reabsorción (55).

En otro interesantísimo estudio publicado en 2008 por Barbagallo et al., de tipo ensayo clínico aleatorizado, se comparó el efecto de una marca de alineadores removibles contra fuerzas livianas y grandes fuerzas de terapia ortodóncica convencional empleando rayos-X MicroCT a los dientes extraídos por motivos ortodóncicos después de aplicada la fuerza. La muestra era de 54 premolares superiores de 27 pacientes que requerían extracción bilateral, estos pacientes se asignaron aleatoriamente a 3 grupos cada uno con 9 individuos, se usó un diseño de boca partida para el estudio y se aplicaron las fuerzas a los premolares. En el grupo 1 se usaron alineadores transparentes (AT) para mover los dientes en dirección bucal a razón de 0.5 mm cada 2 semanas el diente contralateral no se movió y sirvió como control. En el grupo 2 se movió un diente con AT en un lado y en el otro se aplicó fuerza grande (225 g) fija (convencional) en el lado contrario. en el grupo 3 se movió un diente con AT en un lado y en el otro se aplicó fuerza liviana (25 g) fija (convencional) en el lado contrario, la duración el tratamiento fueron 8 semanas, los AT se cambiaron cada 14 días y cada paciente uso 4 alineadores, al final del periodo de estudio, se extrajeron los dientes de acuerdo a un estricto protocolo para prevenir daño a la raíz y se midió la reabsorción con un micro tomógrafo y con un *software* se determinó la cantidad, localización y distribución de los cráteres de reabsorción. Los resultados dieron que los dientes control tenían la menor cantidad de reabsorción y que los dientes con fuerzas livianas tenían 5 veces más reabsorción que

los controles ( $P < 0,001$ ) los dientes con AT tenían levemente mayor reabsorción que los sometidos a fuerzas leves con aparatología fija y aproximadamente 6 veces más que los dientes control ( $P < 0,001$ ), los dientes con fuerzas grandes fueron los que tenían mayor reabsorción, aproximadamente 9 veces más que los dientes control ( $P < 0,001$ ) y concluyeron que el grupo de los alineadores tenía un efecto similar en el cemento radicular al de las fuerzas livianas (25g) de la aparatología fija (53).

Krieger et al., en un estudio realizado en 100 pacientes tratados exclusivamente con Invisalign®, tenían como objetivo determinar la incidencia y severidad de la RRAE durante el tratamiento ortodóncico con Invisalign®, la edad de los pacientes iba de 17 a 75 años, oclusión clase I y apiñamiento anterior previo al tratamiento. Se evaluaron los dientes anteriores superiores e inferiores y los primeros molares, se midieron las longitudes corales y radiculares de 1600 dientes dos veces en radiografías panorámicas pre y post tratamiento. Encontrando que en todos los pacientes hubo una reducción de la longitud radicular en al menos 2 dientes, en promedio 7,36 dientes por paciente se vio afectado. En general, de los 1600 dientes analizados, 54% no mostraron signos de reabsorción radicular, 6,31% mostró una reducción de más del 20 % de la longitud radicular pre tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en relación a los cambios relativos radiculares con la edad, el género, ni con movimientos sagitales o verticales ortodóncicos (64).

En 2017 se publicó un trabajo de Iglesias-Linares et al. donde su objetivo era determinar si el tratamiento ortodóncico con alineadores removibles vs ortodoncia fija estaba asociado con una diferencia en la frecuencia de la RRAE teniendo en cuenta factores genéticos, radiográficos y clínicos. La muestra constaba de 372 pacientes tratados ortodóncicamente sea con Invisalign® o con aparatología fija y se monitorearon genéticamente para el gen de la *IL1B* (rs1143634), el gen antagonista del receptor de la *IL1* (*IL1RN*) (rs419598) y el gen de la osteopontina (*SPP1*) (rs9138/rs11730582). Se consideraron 12 variables potencialmente involucradas con la RRAE. Se dividieron los individuos de acuerdo a la presencia radiográfica de RRAE ( $>2$  mm). Se obtuvo como resultado que la complejidad del caso clínico y la extensión del desplazamiento apical

incisivo en el plano sagital fueron asociadas con un riesgo aumentado de RRAE. Luego de ajustar la asociación entre factores clínicos/radiográficos/genéticos, no se encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la RRAE o el tipo de aparatología ortodóncica, sea removible o fija (*OR*: 1,662; 95% *CI*: 0,945–2,924; *P*=0,078). Solo se evidenció que los individuos homocigóticos del alelo T del gen *IL1RN* (rs419598) eran más propensos a la RRAE durante el tratamiento ortodóncico (*OR*: 3,121; *CI*: 1,93–5,03; *P* <0,001). Llegan a la conclusión que hay una predisposición similar a la RRAE con cualquiera de las dos técnicas ortodóncicas (alineadores vs fija) (6).

### **1.7 Diferencia en la reabsorción radicular postortodoncia en dientes endodonciados vs dientes vitales**

Existe un amplio trabajo en la literatura concerniente a la reabsorción radicular postortodoncia teniendo en consideración si el diente que está siendo sometido a la fuerza ortodoncia tiene vitalidad o no. Hay gran controversia en cuanto a la conclusión de esta pregunta, puesto que algunos ensayos clínicos obtienen resultados encaminados a tener más RRAE por ortodoncia en dientes endodonciados, otros arrojan resultados contrarios y en otros no hay diferencias significativas.

Se han propuesto diferentes teorías respecto a la vitalidad del diente a la hora de afrontar la fuerza ortodóncica como la de Iglesias et al. cuando dicen que la interleuquina 1 es una de las primeras citoquinas involucradas en la inflamación de la pared vascular durante el movimiento ortodóncico y la pulpa dental es un importante productor de esta proteína. La IL-1 activa un ambiente proinflamatorio que debe mantenerse una vez la inflamación ha iniciado, aumentando el reclutamiento y la trans migración de los leucocitos, un prerrequisito para el movimiento dental. Al ser extirpada la pulpa dental y ser remplazada por un material inorgánico la respuesta dental a la inflamación podría ser dramáticamente distinta, por esta razón la RRAE en el diente endodonciado con tratamiento ortodóncico, que es un proceso inflamatorio, podría variar considerablemente dependiendo de las variaciones genéticas que median

la respuesta inflamatoria (65). En cuanto a la genética como factor contribuyente de la RRAE en dientes con ortodoncia, en un interesante estudio realizado por este mismo autor se plantea que el gen de la *IL-1* ha sido ampliamente asociado al aumento del riesgo de desarrollar RRAE en dientes vitales y ponen como objetivo del estudio determinar si ese mismo gen puede influir de manera similar en dientes con tratamiento endodóncico. Con una muestra de 93 pacientes ortodóncicos a los que se sometió a monitoreo genético de los polimorfismos de nucleótido único de (rs180057 y rs1143634) en el *cluster* de la *IL-1*. Se dividieron los individuos en dos grupos dependiendo de la presencia (grupo afectado) o ausencia (grupo control) de más de 2 mm de RRAE en dientes endodóncicamente tratados, después del tratamiento ortodóncico, observados radiográficamente dando como resultado que no se encontró una asociación estadística positiva o negativa entre la RRAE postortodoncia en dientes endodonciados y variaciones genéticas del gen *IL1* ( $P > 0,05$ ), se encontró una relación directa entre el gen *IL1B* en el análisis comparativo de individuos homocigóticos (2/2[T/T]) y (1/1[C/C]), lo que indicaba un riesgo aumentado de RRAE en dientes endodonciados. Como conclusión del estudio se dijo que el desarrollo de RRAE en individuos con dientes endodonciados sometidos a tratamiento ortodóncico puede ser atribuible a variaciones genéticas del gen codificante de la *IL-1beta* (rs1143634) (66).

Las diferentes teorías del rol de la pulpa en la reabsorción radicular, llevaron a un grupo de investigadores en Japón a estudiar los efectos de la pulpectomia en la cantidad de reabsorción radicular durante el tratamiento ortodóncico. Estos investigadores parten de la hipótesis que el tejido pulpar expresa citoquinas proinflamatorias y reguladoras de la diferenciación odontoclástica debido a fuerzas ortodóncicas excesivas, el propósito de su estudio fue investigar los efectos de las fuerzas de tensión en las células pulpares humanas y medir la reabsorción radicular inflamatoria durante el movimiento ortodóncico en dientes despulpados de ratones de laboratorio. En la discusión de su estudio señalan que existe una acción directa de la M-CSF en la diferenciación osteoclástica en cooperación con el RANKL y que las citoquinas como la *IL-1beta* y el  $TNF-\alpha$  son sintetizados en el sitio de la inflamación. Explican cómo se ha demostrado en

estudios in vitro que la IL-1beta estimula la diferenciación y la actividad reabsortiva ósea de los osteoclastos y que el TNF- $\alpha$  promueve la fusión de los monocitos hacia osteoclastos mientras inhibe la diferenciación de osteoblastos. Se demuestra en este estudio como aumenta gradualmente la concentración de M-SCF, RANKL, IL-1beta y el TNF- $\alpha$  en la pulpa dental al aumentar la fuerza de tensión. Señalando que debido a esto, durante los movimientos dentales ortodóncicos, las células pulpares estimuladas probablemente expresen estas citoquinas de reabsorción ósea. Inducen también que según sus resultados, las fuerzas ortodóncicas livianas deben aplicarse para reducir el riesgo de RRAE. Dando como conclusión del estudio que la pulpa dental puede jugar un papel importante en el proceso de la RRAE durante el tratamiento ortodóncico y aconsejan además que el tratamiento endodóncico puede ser efectivo para tratar las reabsorciones radiculares inflamatorias agresivas durante el tratamiento ortodóncico (8). A este respecto es necesario mencionar que en una revisión sistemática realizada en 2012 se llegó a la conclusión que debido a la falta de estudios de calidad respecto a la respuesta biológica de la pulpa a la aplicación de una fuerza ortodóncica no puede haber una evidencia científica concreta de relación entre nivel de fuerza y reacción pulpar y además existe una contradicción en la literatura sobre la reducción del flujo sanguíneo dependiente de la fuerza (67).

Debido a la falta de estudios concluyentes respecto a la RRAE en dientes endodonciados vs vitales y su identificación radiográfica, se publica en 2015 el primer estudio que compara la RRAE de dientes endodonciados con dientes vitales usando una metodología de imagen en 3D, como la tomografía computarizada de haz de cono (CBCT), donde tomaron 1256 raíces de 30 pacientes ortodóncicos teniendo como criterio de inclusión que tuvieran tratamiento endodóncico con su contralateral con vitalidad pulpar excluyendo dientes con historia de trauma dentoalveolar. Se compararon las imágenes del CBCT de los dientes endodonciados antes y después del tratamiento ortodóncico en un estudio a boca partida. La muestra final fue de 22 dientes posteriores endodonciados con su contralateral diente vital, de 6 pacientes, no se encontró diferencia entre los dientes endodonciados y vitales en cuanto su longitud radicular antes del tratamiento ortodóncico. La diferencia media en la longitud radicular entre el pre y el post

tratamiento ortodóncico en dientes endodonciados y vitales fue de 20.30 mm y 20.16 mm respectivamente sin tener una diferencia estadística entre ellos ( $P = 0,419$ ), dejando como conclusión que aparentemente no hay un incremento en la RRAE postortodoncia en dientes posteriores con tratamiento endodóncico y que no debe hacerse cambios en el plan de tratamiento ortodóncico para mover un diente con endodoncia a menos que haya ya tenido RRAE previa debido a otros factores etiológicos (68).

En una revisión sistemática realizada por Walker et al., cuyo objetivo era evaluar la literatura disponible a 2012 que comparara radiográficamente la incidencia de la RRAE inducida ortodóncicamente en dientes humanos con y sin tratamiento endodóncico. Según este estudio existe una controversia generalizada en la literatura sobre la RRAE en los dientes endodonciados, aunque se ha descrito en la literatura que los dientes con tratamiento endodóncico pueden moverse y responder similarmente a los vitales, muchos creen que los dientes con endodoncia son más susceptibles a la RRAE. En la discusión del estudio advierten que la literatura que compara radiográficamente la RRAE en dientes endodonciados con dientes vitales in vivo, es escasa. Este estudio llega a la conclusión que, basados en la evidencia disponible, los dientes con endodoncia no son más susceptibles a la RRAE que los dientes vitales durante el tratamiento ortodóncico (69). En otro meta-análisis realizado por Ioannidou-Marathiotou et al. tenían como objetivo investigar los efectos del tratamiento ortodóncico en la RRAE de los dientes vitales vs dientes con tratamiento endodóncico y llegaron a la conclusión que los dientes con endodoncia exhiben relativamente menos RRAE que los dientes vitales, aunque la cantidad de esta reabsorción no es clínicamente significativa y agregan que los clínicos pueden considerar los movimientos ortodóncicos de los dientes endodonciados como un procedimiento relativamente seguro (31). Haciendo una revisión de literatura se encuentra disparidad en los resultados en cuanto a si los dientes endodonciados tienen mayor reabsorción radicular que los vitales. Por citar algunos ejemplos de estudios que encontraron mayor reabsorción en dientes vitales está el realizado por Spurrier et al. (70), Mirabella et al. (71,72), Lee et al. (4), en cambio según los hallazgos de los estudios de Mah et al. (73), Llamas-Carreras et al. (74,75), Esteves et al. (76), no hay diferencia significativa en cuanto a la reabsorción radicular de un diente endodonciado a uno vital.



# JUSTIFICACIÓN

## 2. JUSTIFICACIÓN

La justificación para realizar este estudio deriva de la no existencia de evidencia científica hasta la fecha sobre el comportamiento del diente no vital sometido a cargas ortodóncicas con aparatología tipo Invisaling® Vs aparatología ortodóncica fija convencional en relación a la reabsorción radicular apical externa.

Como se anotó anteriormente en este trabajo, es sabido por diversos estudios realizados que la RRAE es un efecto indeseable del tratamiento ortodóncico y que en estudios histológicos se ha evidenciado que más del 90 % de los pacientes con tratamiento ortodóncico tienen algún tipo de RRAE. Y aunque se ha demostrado que el movimiento ortodóncico se hace de manera similar en un diente endodonciado que en un diente vital, existe una controversia importante en cuanto a si esa reabsorción es diferente en estos (69).

Además de la controversia anteriormente descrita, tampoco existe una evidencia clara de la reabsorción radicular según el tipo de aparatología ortodóncica usada, no hay claridad en la inferencia que puede ejercer en la RRAE una aparatología ortodóncica fija o una aparatología removible con alineadores (6).

Los resultados de este estudio pueden ayudar a tomar en consideración un aspecto crítico del tratamiento ortodóncico al momento de decidir por un tipo de tratamiento u otro (aparatología fija o alineadores), considerando además, involucrar el perfil genético del paciente, así como todos los aspectos clínicos y diagnósticos que han sido reportados en la literatura como factores relacionados con la predisposición a la RRAE.

# **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Según los reportes de la literatura, no hay un consenso aún en cuanto a la predisposición a la RRAE en dientes endodonciados y tampoco es clara la influencia que puedan tener el tipo de aparatología ortodóncica (fija o removible) en cuanto a la misma RRAE. Pero existe en la creencia del clínico que sí hay una diferencia en cuanto que los dientes endodonciados sufren más predisposición a la RRAE comparativamente a los dientes vitales. Así mismo, ya enfocado en el presente trabajo, existe la ausencia de conocimiento clínico con base en la evidencia científica, sobre la capacidad de la aparatología removible de inducir reabsorción radicular apical externa comparativamente con aparatología ortodóncica fija convencional. En este contexto, el presente trabajo pretende explorar y contrastar de modo específico la siguiente hipótesis alternativa: *“Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la predisposición a sufrir reabsorción radicular apical externa en dientes endodonciados que son tratados ortodóncicamente con aparatología fija convencional comparativamente con aquellos tratados con aparatología removible (Invisalign®)”*.

# **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### **4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

##### **Primario**

Comparar la afectación de reabsorción radicular apical externa en dientes endodonciados tratados ortodóncicamente con tratamiento con aparatología fija convencional comparativamente con aquellos tratados con alineadores (Invisalign®).

##### **Secundarios**

Determinar la predisposición genética en la población española a sufrir reabsorción radicular apical externa secundaria a fuerzas ortodóncicas en dientes endodonciados.

Determinar la influencia de variables clínico/diagnósticas específicas sobre la reabsorción radicular apical externa secundaria a fuerzas ortodóncicas en dientes endodonciados.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 Diseño del estudio y aprobación ética

Este trabajo de investigación se planteó como un estudio de asociación genética de casos y controles. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Experimentación de la UCM cumpliendo con las directrices y los criterios de la declaración de Helsinki. Adicionalmente, todos los pacientes aceptaron participar en el estudio voluntariamente previo consentimiento informado suscrito con los mismos.

### 5.2 Muestreo y población del estudio

El tamaño muestral fue calculado con un poder estadístico del 80%, un error alfa de 0,05 y un 95% de intervalo de confianza (CI).

Se realizó una estimación de la muestra para casos y controles de  $P_1$  (Proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual) del 30% y de  $P_2$  (Proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica) del 47%. Se estimó un porcentaje de un 7% de pérdidas esperables (R), como resultado, se requirió un mínimo de 108 individuos como muestra ajustada a pérdidas y un total de muestra (n) de 100 individuos. Estos cálculos se hicieron usando el *software* Epidat 3.1 (Dirección Xeral de Saúde Pública, Galicia, España).

A partir de una muestra inicial de ~960 pacientes que habían concluido su tratamiento ortodóncico, se procedió a la aplicación de los criterios de elegibilidad determinando un número de 110 pacientes seleccionados provenientes de una institución universitaria y de una práctica privada. Todos los pacientes recibieron tratamiento ortodóncico usando alineadores removibles (*Invisalign®*, Align Technology, San Jose, Calif) o aparatología fija (*straightwire technique*, CEOSA DM, Madrid). Los pacientes se cambiaban los alineadores cada 12 días en promedio. Respecto a la aparatología fija (0.018 slot), la



progresión típica de alambre fue arco de NiTi (0.014", 0.016", 0.018", y 0.016 X 0.022") para la fase de alineación y nivelación, acero inoxidable (0.016 X 0.022") o arcos de titanio molibdeno (0.017 X 0.025") para la fase de trabajo, y 0.016 X 0.022" arcos multitrenzado para la fase final.

### 5.3 Criterios de elegibilidad y cribado radiológico

Los criterios de elegibilidad se aplicaron a los individuos participantes después de terminar su tratamiento ortodóncico a partir de los datos registrados en la base de datos, para su inclusión o exclusión final del estudio. Estos criterios se describen en la tabla 2 en detalle.

**Tabla 2.** Criterios de elegibilidad.

---

Tratamiento ortodóncico finalizado con aparatología fija o con alineadores (Invisalign®)

Formación radicular completa

No historia previa de trauma dentoalveolar

No patologías sistémicas que alteren la biología de los tejidos duros

Incisivo central o lateral superior con tratamiento endodóncico

No alteración del borde incisal entre las mediciones

No retratamiento ortodóncico

Radiografías laterales y panorámicas disponibles pre y post tratamiento

Inclinación inicial U1 90°-110°(ANS-PNS/U1)<sup>a</sup>

Cambios en la inclinación U1<5°<sup>a</sup>

Datos genotípicos disponibles

---

**ANS:** Espina nasal anterior; **PNS:** Espina nasal posterior; **U1:** incisivo central o lateral superior; <sup>a</sup> para evitar errores al sobreestimar las mediciones de la RRAE por el tipo de proyecciones radiológicas.

En este trabajo se realizó un análisis detallado, no solamente teniendo en consideración la reabsorción radicular apical inducida por ortodoncia en función del tipo de aparatología ortodóncica empleada (fija o Invisalign®) sino, que adicionalmente, se consideraron los posibles factores clínicos y diagnósticos de riesgo con relevancia directa en la RRAE, a partir de los estudios en la literatura. En la tabla 3 se describen las variables diagnósticas, clínicas y mediciones realizadas que fueron tomadas como relevantes o de riesgo en relación al riesgo de la RRAE.

**Tabla 3.** Variables diagnósticas, clínicas y mediciones realizadas

Datos diagnósticos y clínicos	Factores genéticos
Edad	<i>IL1RN</i> (rs 419598) (CC/CT/TT)
Índice de discrepancia ID (ABO)	<i>IL1B</i> (rs1143634) (CC/CT/TT)
Género	<i>SPP1</i> (rs9138) (CC/CA/AA)
Clasificación Angle (I,II,III)	<i>SPP1</i> (rs11730582) (CC/CT/TT)
Tipo tratamiento(Extracción/No extracción)	
Aparatología (Ap. Fija vs Alineadores)	
Tiempo de tratamiento	
Inclinación inicial y final U1	
Movimiento vertical (Intrusión Vs Extrusión)	
Desplazamiento apical absoluto (Vertical Vs Sagital)	

**ID (ABO):** índice de discrepancia (American Board of Orthodontics); **U1:** Incisivo superior; **IL1RN:** gen receptor antagonista de la interleuquina 1; **IL1B:** gen de la interleuquina 1 beta; **SPP1:** gen de la osteopontina; C: Citosina; T: Timina; A: Adenina.

Las mediciones radiológicas se realizaron en radiografías panorámicas calibradas antes y después del tratamiento, estas mediciones se realizaron a nivel del incisivo central o lateral superior endodonciado. Las longitudes radiculares radiográficas pre y post tratamiento inicial y final (r1 y r2 respectivamente) y las longitudes coroneales inicial y final (c1 y c2 respectivamente), se usaron para determinar cambios en la longitud dental y radicular. Se usó la formula  $r1-r2$  ( $c1/c2$ ) para calcular el grado de RRAE según metodología ya descrita y validada en la literatura (77,78). De modo adicional, se midió la cantidad total de desplazamiento apical que el diente endodonciado tuvo en sentido vertical y sagital así como las inclinaciones iniciales y finales observadas (Nemoceph2D, Nemotec, Madrid, España) empleando estructuras anatómicas estables, siguiendo método ya descrito por Bacceti et al. (79)

#### 5.4 Toma de muestras y determinación del genotipo

De acuerdo a la literatura existente, determinados factores genético pueden influir en cierta proporción a la hora de determinar la predisposición a la RRAE, por ello se tomó en consideración este factor en este estudio para así tener un cobertura total de todos los posibles factores relacionados con la RRAE y poder prevenir los resultados de un potencial sesgo biológico en la selección. Por tanto, se realizó el genotipado completo de los sujetos a nivel de variaciones genéticas descritas en la literatura como variaciones de riesgo o predisponentes de la RRAE, a todos los participantes del estudio (Tabla 3).

Las muestras para el análisis de ADN se obtuvieron a partir de 2 mL de saliva (*Oragene Discover OGR-500, DNA Genotek, Ontario, Canada*). Se analizaron las variaciones a nivel de los genes de la interleuquina 1B (*IL1B*) (*rs1143634*), del gen del receptor antagonista de la Interleuquina 1 (*IL1RN*) (*rs419598*), y el gen de la osteopontina (*SPP1*) (*rs9138/rs11730582*) (GenoTypet, PSTtplus, Hain Life Science GmbH, Nehren, Germany y Sequenom MassARRAYt system (iPLEX GOLD) (Sequenom, San Diego, CA, USA), todo esto de acuerdo a métodos ya descritos y avalados por la literatura (81). Para realizar la extracción de ADN, brevemente: después de haber incubado las muestras a 50°, se pasaron 500 µL de la muestra a un tubo tipo eppendorf y se aplicó la solución de desnaturalización PT-L2P (*Oragene*®, *Canada*), se incubaron las muestras en hielo durante 10 minutos y se procedió a centrifugar las muestras, agitando el contenido mediante pipeta para pasarlo a otro tubo eppendorf, descartando el tubo con la pastilla de impurezas, se pasó a un proceso de lavado con 600 µL de etanol al 95%, se dejó reposar la muestra durante 10 minutos y se sometió a centrifugado nuevamente, paso seguido se removió todo el contenido cuidadosamente con una pipeta y se descartó, se lavó el remanente con 250 µL de etanol al 70%, se removió completamente el etanol y se añadieron 60 µL de agua miliQ, se dejó reposar la muestra 24 horas y se conservó a -80°.

## 5.5 Análisis estadístico

### 5.5.1. Determinación de la precisión del método y cálculo del error

Las medidas de 30 pacientes escogidos al azar se repitieron después de un intervalo de 20 días y se compararon para calcular el error metódico (*T de Student* para muestras pareadas y un coeficiente de correlación intraclass absoluto (ICC) y el índice de concordancia (estadística *K*). La ecuación,  $SEv(\Sigma d^2/2n)$  se usó para calcular la exactitud de las mediciones, donde *d* es la diferencia entre las mediciones repetidas y *n* el número de repeticiones pareadas, método seguido basado en descripciones ya evaluadas en la literatura científica (80). Un segundo operador experimentado tomó las mismas mediciones de estos 30 individuos para así poder evaluar el error metodológico y la exactitud interobservador.

### 5.5.2. Análisis estadístico descriptivo e inferencial

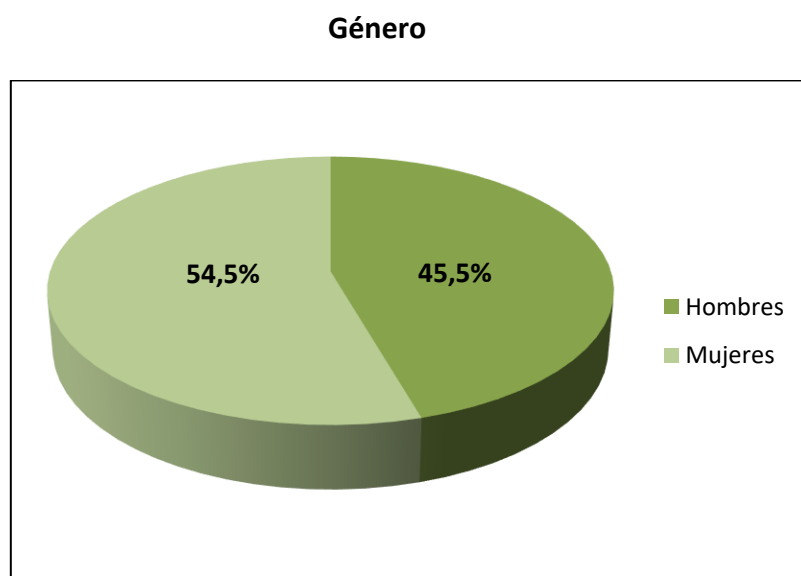
Se usó la estadística descriptiva para reportar las variables clínicas y diagnósticas de cada paciente (frecuencias, medias y desviaciones estándar). Para calcular el riesgo de RRAE asociado a cada factor se usó la *odds ratio (OR)* con un intervalo de confianza del 95% (IC), adicionalmente se usó el test de *chi* cuadrado para investigar la distribución de los genotipos, las frecuencias alélicas, y el cumplimiento del equilibrio de *Hardy-Weinberg* de los individuos en ambos grupos. Se usó el test de la *U* de Mann-Whitney para examinar asociaciones entre el tipo de aparatología y el desplazamiento apical absoluto. En un paso posterior de análisis, se realizó un ajuste o normalización sobre las potenciales variables de confusión y se analizaron separadamente y de modo conjunto las interacciones entre los efectos de los factores de riesgo potenciales con un impacto en la predisposición de RRAE, con un análisis de regresión logística binaria condicional (*backward*) (criterio de eliminación  $P < 0,10$ ) (82). Se usó el SPSS para el análisis de los datos en su versión (versión 17.0; Lead Technologies, Chicago, Ill) y se fijó la significancia estadística en  $P < 0,05$ .

# **RESULTADOS**

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Distribuciones y características clínicas de la población del estudio.

La muestra incluida en el presente trabajo de investigación incluyó a 110 individuos con tratamiento de ortodoncia ya finalizado, 50 hombres, 60 mujeres (Fig. 3), y con una edad promedio de 34,7 años y con una duración del tratamiento ortodóncico de 30,8 meses en promedio. Los sujetos fueron seleccionados en función del cumplimiento de los criterios de elegibilidad registrándose adicionalmente el tipo de técnica empleada. Se contabilizaron 57 pacientes tratados con ortodoncia fija convencional (51,8%) y 53 pacientes tratados con Invisalign® (48,2%) (fig.4).



**Fig.3** Distribución de la muestra por género.

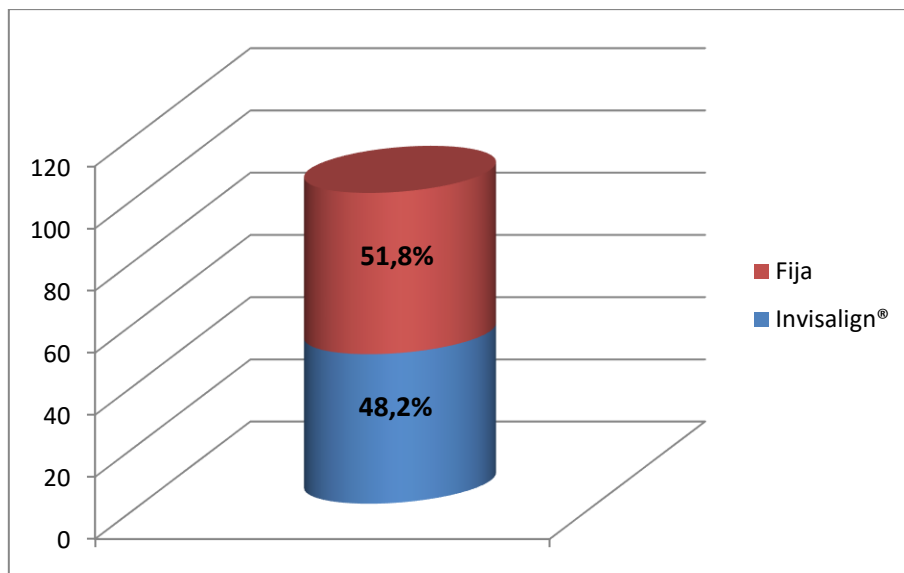
**Tabla 4.** Características clínicas de los pacientes incluidos

Parámetro diagnóstico y clínico	Media, desviación estándar/frecuencia porcentaje
Edad	34,7 ± 11,58
Duración de tratamiento (meses)	30,8 ± 13,8
Índice de discrepancia (ID ABO)	14,0 ± 8,77
Diferencia vertical	0,14 ± 3,21
Diferencia sagital	0,49 ± 2,96
Diferencia sagital absoluta	2,46 ± 1,70
Angulo inicial	105,09 ± 3,00
Angulo final	105,60 ± 2,60
Género n (%)	
hombres	50 (45,5)
mujeres	60 (54,5)
Tipo aparatología	
Aparatología ortodóncica fija	57 (51,8)
Invisalign®	53 (48,2)
Clasificación de Angle	
Clase I	45 (40,9)
Clase II	49 (44,5)
Clase III	16 (14,5)
Tratamiento	
Con extracciones	29 (26,4)
Sin extracciones	81 (73,6)

ID: Índice de discrepancia; ABO: American Board of Orthodontics.

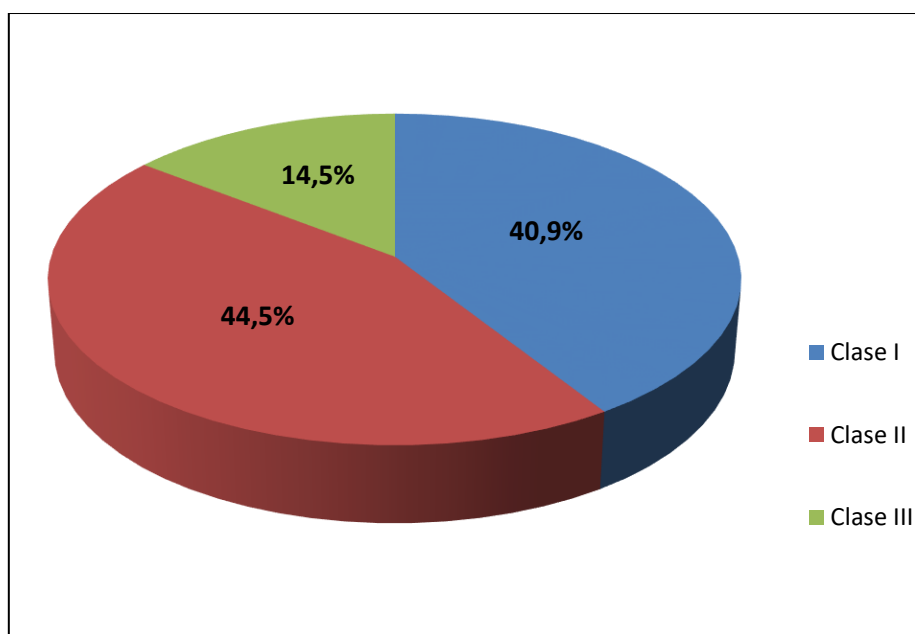
En cuanto al tipo de maloclusión diagnosticada al inicio del tratamiento, 45 pacientes se clasificaron con clase I de Angle (40,9%), 49 de los pacientes se clasificaron con clase II (44,5%) y 16 de los pacientes presentaban clase III (14,5%) (fig. 5). En cuanto a la necesidad de realizar extracciones a nivel de premolares indicadas con objetivos ortodóncicos, se contabilizaron 29 pacientes (26,4%) que requerían y se realizaron las extracciones para su tratamiento y 81 pacientes (73,6%) que no requerían extracciones (fig. 6). Se tomó en consideración el índice de discrepancia establecido por el *American Board of Orthodontics* (ABO) con una media de 14,03 en todos los casos incluidos. Las características clínicas de los pacientes incluidos se sintetizan de modo resumido en la tabla 4.

### Aparatología ortodónica



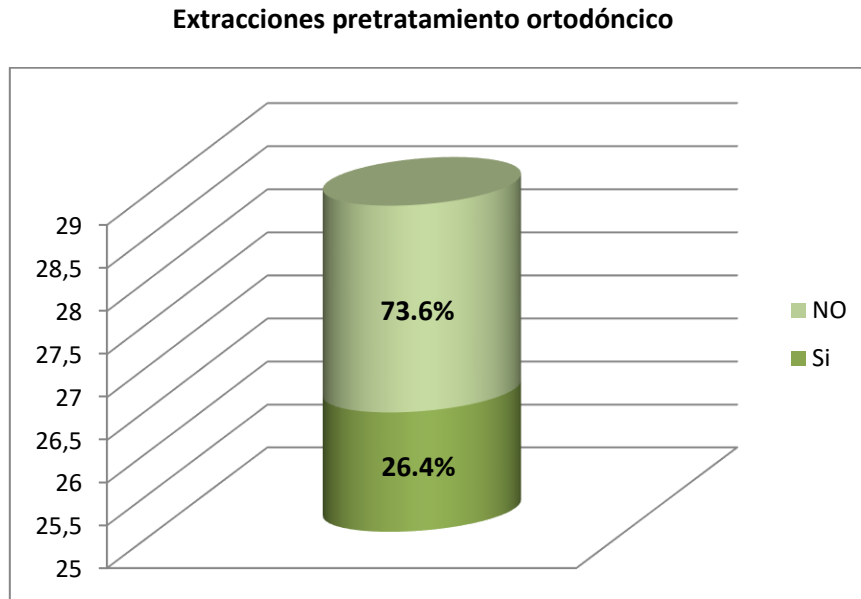
**Fig.4** Distribución de la muestra según aparatología ortodónica.

### Clasificación de Angle



**Fig. 5** Distribuciones según la clasificación de Angle pretratamiento ortodónico.





**Fig. 6** Distribuciones según la necesidad de extracciones dentales pretratamiento ortodónico.

## 6.2 Equilibrio *Hardy-Weinberg*, distribuciones alélicas y genotípicas en la muestra.

Adicionalmente al registro, descripción y posterior cuantificación del efecto de cada una de las características clínicas relevantes o predisponentes a la reabsorción radicular apical externa por ortodoncia RRAE, los pacientes de este estudio fueron sometidos a un genotipado a nivel de regiones de riesgo para la RRAE, según estudios publicados en la literatura.

Las distribuciones observadas cumplieron el principio de equilibrio de *Hardy-Weinberg* ( $p < 0,05$ ), siendo adicionalmente asimilables a distribuciones observadas en población general de referencia con la empleada para el presente estudio.

De modo adicional, en una primera etapa, se analizó su distribución de acuerdo al tipo de aparatología usada (aparatología ortodóncica fija o Invisalign®). Se analizó, con ello,

el grado de homogeneidad en ambos grupos en cuanto a un grado distributivo asimilable a nivel genotípico y alélico en ambos grupos respecto a la aparatología ortodóncica usada. De este modo, en los análisis de comparación entre grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de homogeneidad de la distribución de dichos genotipos de riesgo en las muestras analizadas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución genotípica según tipo de aparatología ortodóncica.

SNPs	Aparatología fija (n=57)				Invisalign® (n=53)				Valor de <i>p</i>		
	Genotipo Fr (n[%]) maf (n[%])				Genotipo Fr (n[%]) maf (n[%])						
	TT/AA	TC/AC	CC	C/T	TT/AA	TC/AC	CC	C/T	TT	CT	CC
<i>IL1RN</i> (rs 419598)	31	14	12	38	21	22	10	42	0,121	0,058	0,775
<i>IL1B</i> (rs 1143634)	9	24	24	42	4	25	25	33	0,181	0,593	0,593
<i>SPP1</i> (rs9138)	33	20	4	28	29	20	4	28	0,773	0,737	0,915
<i>SSP1</i> (rs 11730582)	15	28	14	56	19	22	12	46	0,280	0,423	0,813

SNPs: Polimorfismo de nucleótido único; maf: Alelo de menor frecuencia; Fr: Frecuencias; *IL1RN*: gen receptor antagonista de la interleuquina 1; *IL1B*: gen de la interleuquina 1 beta; *SPP1*: gen de la osteopontina; C: Citosina; T: Timina; A: Adenina.

### 6.3 Riesgo asociado a la reabsorción apical externa en dientes endodonciados en función del genotipo específico (*IL1RN*, *IL1B*, *SPP1*) de riesgo.

En una siguiente etapa se comprobaron las distribuciones a nivel de la influencia, en análisis de contraste *dos a dos*, del genotipo específico en la muestra analizada para la valoración del riesgo de RRAE en incisivos superiores endodonciados que han sido sometidos a movimiento ortodóncico. Se evaluó, por tanto, la predisposición genética a la RRAE y para esto se genotiparon los individuos para los genes asociados con RRAE según estudios realizados previamente y agrupándolos en dos grupos en base a la presencia o ausencia de RRAE: ausencia (<2 mm de RRAE) o presencia (>2mm de RRAE). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los genes estudiados y la RRAE en incisivos superiores sometidos a endodoncia y posteriormente tratados ortodóncicamente con una u otra de las técnicas descritas (Tabla 6).

**Tabla 6.** Genotipos y frecuencias alélicas de los genes de *IL1B* (rs 1143634) *IL1RN* (rs 419598) y *SPP1* (rs 9138 y rs 11730582) en pacientes afectados y controles no afectados.

SNPs	> 2mm RRAE (n=44)				< 2 mm RRAE (n=66)				Valor de <i>p</i>		
	Genotipo Fr (n[%])		maf (n[%])		Genotipo Fr (n[%])		maf (n[%])				
	TT/AA	TC/AC	CC	C/T	TT/AA	TC/AC	CC	C/T	TT	CT	CC
<i>IL1RN</i> (rs 419598)	22	15	7	29	30	21	15	51	0,641	0,803	0,381
<i>IL1B</i> (rs 1143634)	3	18	23	24	10	31	26	51	0,185	0,531	0,183
<i>SPP1</i> (rs9138)	27	14	3	20	35	26	5	36	0,388	0,418	0,881
<i>SPP1</i> (rs 11730582)	13	20	11	42	21	30	15	60	0,801	1,00	0,783

RRAE: reabsorción apical externa inducida por ortodoncia; SNPs: Polimorfismo de nucleótido único; maf: Alelo de menor frecuencia; Fr: Frecuencias; *IL1RN*: gen receptor antagonista de la interleuquina 1; *IL1B*: gen de la interleuquina 1 beta; *SPP1*: gen de la osteopontina; C: Citosina; T: Timina; A: Adenina.

#### 6.4 Riesgo asociado a la reabsorción apical externa en dientes endodonciados ajustado a las características clínicas/diagnósticas y genotípicas específicas de riesgo.

El análisis combinado y ajustado de los factores de confusión y los efectos de influencia observables en cuanto a las características clínicas, diagnósticas y genéticas en global sobre el proceso de RRAE en dientes endodonciados, arrojó diferencias significativas en factores específicos. En este sentido, se observó que factores tales como: el tipo de maloclusión diagnosticado (en relación a su clasificación esquelética de clase I, II o clase III de Angle), si el tratamiento requirió o no extracciones dentales, el tipo de movimiento ejecutado (intrusión o extrusión), la duración del tratamiento y los aspectos genéticos no ejercen una influencia estadísticamente significativa en cuanto al riesgo a sufrir RRAE en estos dientes desvitalizados y con tratamiento de conductos. Asimismo, se deriva de los resultados de la matriz de regresión logística, que el efecto del uso de una u otra aparatología ortodóncica (si el tipo de aparatología usada era aparatología ortodóncica fija o Invisalign®) no influye de un modo estadísticamente significativo ( $P=0,545$ ) sobre el riesgo a sufrir RRAE durante el tratamiento de ortodoncia en este tipo de piezas dentales. No obstante, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al el índice de discrepancia (ABO) del caso tratado, así como el grado de desplazamiento apical absoluto en sentido sagital ( $P=0,024$  [ $\beta$ : -0,88; OR: 0,91; 95IC:0,84-0,98] y  $P=0,014$  [ $\beta$ : -0,452; OR: 0,63; 95IC:0,44-0,91], respectivamente).

**Tabla 7.** Efecto ajustado de la influencia de los factores clínicos, diagnósticos y genéticos sobre la RRAE.

Factores clínicos y genéticos	$\beta$	E.E	OR (Ajustado)	95%CI (Inf/Sup)	Valor <i>p</i>
Edad promedio	-0,015	0,025	0,985	0,938/1,035	0,559
Género	0,173	0,555	1,189	0,401/3,529	0,755
Clasificación Angle n(%):					
Clase I	0,64	0,59	1,897	0,596/6,031	0,278
Clase II	0,42	0,896	1,522	0,263/8,810	0,639
Clase III					
Tipo de tratamiento n (%):					
Extracción	-1,091	0,856	0,336	0,630/1,799	0,203
No extracción					
Tipo Aparatología:					
Fija	-0,484	0,799	0,616	0,129/2,952	0,545
Invisalign®					
Duración tratamiento (meses)	-0,37	0,022	0,964	0,923/1,006	0,095
Índice Discrepancia ABO	-0,88	0,039	0,916	0,849/0,988	0,024
Movimiento vertical:					
Intrusión	-0,405	1,002	0,667	0,094/4,750	0,686
Extrusión	-0,94	0,886	0,391	0,069/2,216	0,288
Desplazamiento apical absoluto:					
Vertical	0,236	0,142	1,266	0,959/1,671	0,950
Sagital	-0,452	0,184	0,636	0,444/0,912	0,014
Ángulo inicial	0,035	0,1	1,035	0,851/1,259	0,728
Ángulo final	0,009	0,122	1,009	0,795/1,28	0,939
<i>IL1RN</i> (rs419598)					
CC vs CT/TT <sup>a</sup>	–	–	–	–	–
TT vs CT/CC	1,37	0,789	3,934	0,838/18,47	0,830
CT vs CC/TT	0,765	0,807	2,149	0,442/10,45	0,343
<i>IL1B</i> (rs1143634)					
CC vs CT/TT	19,217	40193,434	0,00	0,00	1
TT vs CT/CC	-20,99	40193,434	0,00	0,00	1
CT vs CC/TT	-19,593	40193,434	0,00	0,00	1
<i>SPP1</i> (rs9138)					
CC vs CA/AA	0,381	1,187	1,464	0,143/14,99	0,748
AA vs CA/CC <sup>a</sup>	–	–	–	–	–
CA vs CC/AA	-0,323	0,589	0,724	0,228/2,298	0,584
<i>SPP1</i> (rs11730582)					
CC vs CT/TT	0,336	0,793	1,4	0,296/6,619	0,671
TT vs CT/CC <sup>a</sup>	–	–	–	–	–
CT vs CC/TT	0,093	0,61	1,098	0,332/3,628	0,878

<sup>a</sup> Factor no incluido en la ecuación de regresión logística condicional *backward*; **RRAE**: reabsorción radicular apical externa inducida por ortodoncia; **E.E**: Error estándar; **OR**: *Odds ratio*; **CI**: intervalo de confianza; **IL1RN**: gen receptor antagonista de interleuquina 1; **IL1B**: gen de interleuquina 1 beta; **SPP1**: gen de osteopontina; **C**: citosina; **T**: timina; **A**: adenina.

Por tanto, dando esto como concluyente que, para responder el objetivo de este estudio, el tipo de aparatología usada (aparatología ortodóncica fija o Invisalign®), una vez cuantificados y ajustados los efectos de las variables clínicas, diagnósticas y genéticas, no es determinante a la hora de predecir la predisposición a la RRAE en un diente con tratamiento endodóncico ( $P=0,545$ ). La afirmación de que el tratamiento con Invisalign es un tratamiento más respetuoso con un diente, especialmente con un diente que ha sido sometido a endodoncia, no puede ser avalada mediante la evidencia científica descrita (Tabla 7).

# DISCUSIÓN

## 7. DISCUSIÓN

No existe en la literatura ningún estudio disponible sobre la predisposición a la RRAE en dientes endodonciados comparando dos técnicas ortodóncicas (aparatología ortodoncia fija vs alineadores ortodóncicos), es por esto, que este es el primer estudio que afronta esta comparación además de tener en cuenta las variables clínicas y diagnósticas, así como el componente genético de riesgo para cada uno de los sujetos analizados, todos factores predisponentes a la RRAE descritos en la literatura hasta la fecha .

El objetivo del presente estudio es comparar la afectación de la reabsorción radicular apical externa en dientes endodonciados tratados ortodóncicamente con tratamiento ortodóncico fijo convencional Vs tratados con Invisalign®. Como objetivos secundarios se tienen, determinar la predisposición genética a sufrir reabsorción radicular apical externa secundaria a fuerzas ortodóncicas en dientes endodonciados y determinar la influencia de variables clínico/diagnósticas específicas sobre la reabsorción radicular apical externa secundaria a fuerzas ortodóncicas en dientes endodonciados.

Siempre ha existido una posición encontrada frente a la reabsorción apical externa inducida por ortodoncia en dientes con tratamiento endodóncico y en dientes vitales, aunque hay un acuerdo en la literatura en que los dientes vitales y no vitales pueden moverse ortodóncicamente de manera similar, algunos ortodoncistas clínicos tienen la creencia de que un diente endodonciado es más susceptible a la RRAE que uno vital (65). Respecto a la diferencia en cuanto a la predisposición a la RRAE de un diente endodonciado, una de las hipótesis encontradas en la literatura es que los neuropéptidos presentes en la pulpa dental juegan un papel importante en la RRAE, sugiriendo que la reducción en la vascularización y en las células sanguíneas en los dientes con tratamiento de endodoncia puede resultar en menor RRAE que en los dientes vitales (69).

Sin embargo, sí se ha observado en estudios histológicos que entorno a un 90 % de los pacientes tratados con ortodoncia sufren algún grado (leve, moderado o severo) de reabsorción radicular apical externa tras el movimiento ortodóncico convencional (31). Al hacer una revisión exhaustiva de literatura se encuentran estudios donde los dientes endodonciados han sufrido más RRAE, como el realizado por Wickwier et al. en 1974 (86), aunque sus resultados carecen de validez absoluta en cuanto a extrapolabilidad clínica directa por la no exclusión de dientes con trauma dentoalveolar previo y esto podría ser causante de sesgo en dicho estudio. En contra, existen una serie de publicaciones como las hechas por Spurrier et al. (1990) (70), Mirabella y Antun (1995) (71), Bender et al. (1997) (87) y Ioannidou-Marathiotou et al. (2013) (31), siendo esta última un meta-análisis, todos estos trabajos mencionados dan como resultado una menor RRAE en dientes endodonciados, aunque en la revisión sistemática de Papadoupoulus et al. encontraron que no existía una relevancia clínica para extrapolar esos resultados. Por último, los trabajos realizados por Castro L. et al. (2015) (68), Llamas C et al. (2009) (75), Mattisson et al. (1984) (88), Mah et al. (1996) (73), Esteves et al. (2007) (76), Huettner & Young (1955) (89), Walker et al. (2013) (69) siendo este último una revisión sistemática, todos estos trabajos dan como resultados que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la RRAE entre dientes endodonciados y dientes vitales en las muestras analizadas. No obstante, y a pesar de los numerosos trabajos, cada uno de ellos contiene particularidades metodológicas que lo hacen prácticamente incomparable al anterior y con frecuencia dichas peculiaridades limitan igualmente su total extrapolabilidad.

Por otro lado, hay una escasísima evidencia científica de la diferencia de RRAE con aparatología fija comparativamente con la aparatología removible tipo Invisalign® (64). Pocos estudios han comparado la RRAE entre aparatología ortodóncica fija y aparatología ortodóncica removible con alineadores en dientes vitales o no vitales, hasta la fecha. La base racional que permitiría sugerir diferencias radica en las peculiaridades mecánicas de cada tipo de dispositivo ortodóncico y por tanto, como estos transmiten la fuerza al ligamento periodontal, raíz y específicamente a la región apical. Los alineadores no



aplican una fuerza continua, como si lo hace la aparatología ortodóncica fija. Pocos estudios han investigado la relación entre las fuerzas discontinuas comparadas con las fuerzas constantes en relación a la RRAE (62). Se tiene el concepto entre algunos autores (90), que la discontinuidad de la fuerza puede ayudar al cemento a cicatrizar y que por esto, este tipo de fuerzas generarían menos RRAE que las aplicadas con aparatología ortodóncica fija. Estos hallazgos son basados en estudios realizados comparando fuerzas continuas y discontinuas con aparatología fija en animales y en humanos. Estudios como el del reporte de caso de un paciente de 25 años de Brezniak et al. (55) y el del estudio realizado por Sombuntham et al. (83), realizado en animales, los alineadores fueron fijados a la dentición de las ratas y esto puede no hacerlo comparable con los alineadores en la clínica puesto que estos últimos se remueven periódicamente.

En esta misma línea, un estudio realizado por Barbagallo et al. en 2008 (53) comparó el efecto de una marca de alineadores removibles contra fuerzas livianas y grandes fuerzas de terapia ortodóncica convencional empleando análisis de las muestras unitarias (a nivel de la pieza dental sometida previamente a extracción) mediante MicroCT después de aplicada la fuerza. Los resultados obtenidos concluyeron que los dientes control (sin movimientos ortodóncicos) tenían la menor cantidad de reabsorción y que los dientes con fuerzas livianas (25g) tenían 5 veces más reabsorción que los controles sin movimiento dentario ( $P < 0,001$ ). De modo similar, los dientes con alineadores tenían levemente mayor reabsorción que los sometidos a fuerzas leves con aparatología fija y aproximadamente 6 veces más que los dientes control ( $P < 0,001$ ). Por último, los dientes con fuerzas grandes (225g) fueron los que tenían mayor reabsorción, aproximadamente 9 veces más que los dientes control ( $P < 0,001$ ) y concluyeron que el grupo de los alineadores tenía un efecto similar en el cemento radicular al observable en el provocado por las fuerzas livianas (25g) de la aparatología fija (53). Hay que tener en consideración que los movimientos hechos en este estudio tuvieron una duración de solo ocho semanas y solo se realizaron movimientos en un sentido vestibulo-lingual. Estos hallazgos van en concordancia con un estudio reciente realizado por Gay G et al. en 2017 donde en su ensayo clínico conformado por 71 pacientes clase I de Angle, en el que realizaron tratamiento

ortodónico con técnica Invisalign®, llegando a conclusiones similares a Barbagallo et al. Esto es, el tratamiento con Invisalign® puede generar RRAE pero que, sin embargo, su incidencia resulto siendo muy similar a la de las fuerzas ortodóncicas leves con un porcentaje promedio de RRAE menos del 10 % de la longitud radicular inicial (84). Estos hallazgos van en contraposición con los hallazgos obtenidos en este estudio donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la RRAE y el tipo de aparatología ortodónica empleada, aunque cabe destacar que el presente estudio no hizo diferencia en cuanto a la magnitud de la fuerza empleada y todavía más relevante, el presente estudio se focalizó exclusivamente en dientes endodonciados y no vitales.

Otro de los estudios realizados en el mismo sentido fue el de Krieger et al. en 2013 (64), realizado en 100 pacientes tratados exclusivamente con Invisalign®, tenían como objetivo determinar la incidencia y severidad de la RRAE durante el tratamiento ortodónico con Invisalign®, encontrando que en todos los pacientes hubo una reducción de la longitud radicular en al menos 2 dientes. En promedio 7,36 dientes por paciente se vieron afectados. En general, de los 1600 dientes analizados, 54% no mostraron signos de reabsorción radicular, 6,31% mostró una reducción de más del 20 % de la longitud radicular pre tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en relación a los cambios relativos radiculares con la edad, el género, ni con movimientos sagitales o verticales ortodónicos, siendo esta última conclusión concordante y en línea con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Una revisión sistemática publicada en 2017 por Elhaddaoui et al. (85), concluyó que en las maloclusiones que no requieren extracciones, los alineadores ortodónicos son posiblemente asociados con una incidencia un poco más baja que la aparatología ortodónica fija, hallazgo no concordante con el nuestro puesto que en este estudio no fue significativa la diferencia en el tipo de tratamiento (con o sin extracciones dentales pre-ortodónicas) ( $p=0,203$ ). En esta misma línea no existen otras evidencias en la literatura que permitan sostener los resultados obtenidos por estos autores y, sin embargo, son muchos los autores que han incluido esta variable clínica en sus trabajos.

En el año 2017, Iglesias-Linares et al. realizaron el primer estudio en dientes vitales en el que se ofrecían datos comparativos en la incidencia de la RRAE en un gran número de pacientes tratados con Invisalign® comparativamente con pacientes tratados con aparatología fija, ajustando la respuesta al genotipo y los datos clínicos y radiográficos. Este estudio controvirtió la teoría que existía en cuanto a que se creía que la habilidad de programar los alineadores para controlar la magnitud del movimiento dental y por ello el estrés a la zona apical, era un factor de prevención o de minimización de la ocurrencia de la RRAE, ya que después de analizar los resultados ajustados a los datos clínicos, radiográficos y genéticos, no encontraron diferencia significativa para una predisposición aumentada a la RRAE sin importar el tipo de aparatología usada (fija o removible) (6). Sus conclusiones están en concordancia con los hallazgos de este estudio en cuanto a que no hubo diferencias significativas en la predisposición a la RRAE respecto a las dos técnicas, hecho observado en dientes vitales previamente y corroborado en el presente trabajo en cuanto a dientes que han sufrido un proceso endodóncico previo.

Respecto a los factores clínicos y diagnósticos, tales como maloclusiones, duración del tratamiento tipo de fuerza aplicada, edad y género, estos han sido positiva o negativamente asociados con la RRAE (25). Haciendo una comparación con los estudios realizados en la misma línea que este, Brezniak et al. (55) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ni el género, siendo concordante con nuestros hallazgos, en ese estudio, por otro lado, sí encontraron diferencias desde un punto de vista estadístico en el tipo de movimiento y la asociación con la RRAE (extrusivo con más predisposición a la RRAE), hallazgo que nuestro grupo no ha podido contrastar en dientes no vitales.

En relación a trabajos previos (6), existe un paralelismo con este estudio en cuanto a que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al tipo de aparatología (ortodóncica fija o Invisalign®), ni en cuanto a la mayor parte de los factores clínicos y diagnósticos, salvo el índice de discrepancia de la ABO y la magnitud del desplazamiento apical sagital, la discordancia radica en que en el estudio realizado por Iglesias et al. (6) hallaron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al alelo

T de la *IL1RN (rs419598)*, hallazgo que no se obtuvo en el presente estudio en dientes no vitales. Esto podría poner sobre la mesa de discusión el rol que juega la pulpa dental en la liberación de moléculas participantes en el proceso de la inflamación y el papel en el proceso de reabsorción ósea y radicular.

Algunos autores mencionan a la pulpa dental como implicada en la producción de citoquinas y sustancias proinflamatorias participantes en la reabsorción ósea y radicular poniendo como hipótesis que los dientes endodonciados estarían así, más protegidos de la RRAE (71). En esta línea, en 2014 Kaku y colaboradores (8), centraron parte de la hipótesis en que el tejido pulpar expresa citoquinas proinflamatorias y reguladoras de la diferenciación odontoclástica debido a fuerzas ortodóncicas excesivas, e intentaban investigar los efectos de las fuerzas de tensión en las células pulpares humanas y medir la reabsorción radicular inflamatoria durante el movimiento ortodóncico en dientes sometidos a extirpación pulpar en ratones. Estos autores señalan que existe una acción directa de la M-CSF en la diferenciación osteoclástica en cooperación con el RANKL y que las citoquinas como la IL-1beta y el TNF- $\alpha$  son sintetizados en el sitio de la inflamación. Se demuestra en este estudio como aumenta gradualmente la concentración de M-SCF, RANKL, IL-1beta y el TNF- $\alpha$  en la pulpa dental al aumentar la fuerza de tensión. Señalando que debido a esto, durante los movimientos dentales ortodóncicos, las células pulpares estimuladas probablemente expresen estas citoquinas de reabsorción ósea. Dando como conclusión del estudio que la pulpa dental puede jugar un papel importante en el proceso de la RRAE durante el tratamiento ortodóncico. (8)

Esta hipótesis puede ser debatida por los estudios antes mencionados en este trabajo que dan como resultado a los dientes endodonciados más propensos a la RRAE (73-76) o los estudios que dan como resultado una similitud en cuanto a la propensión a la RRAE dependiente de la vitalidad dental (31,68,69).

Lo que se puede afirmar es que los resultados de los estudios realizados para comparar la predisposición a la RRAE de un diente endodonciado o de un diente vital, han sido contradictorios unos con otros, pero en las revisiones de la literatura y meta-análisis que

se tienen hoy en día al respecto (69,31) dan como resultados que no hay una diferencia significativa en cuanto a la vitalidad dental y su predisposición a la RRAE, según la primera, y que aunque hay una leve superioridad en dicha predisposición de los dientes vitales, esta superioridad es de poca importancia clínica. De igual manera en el resultado del estudio de Spurrier et al. (70), observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a que el diente endodonciado se reabsorbe con menos frecuencia y severidad, concluyen que las diferencias clínicas son mínimas.

A este respecto es necesario mencionar que en una revisión sistemática realizada por Von Böhl et al. en 2012 se llegó a la conclusión que debido a la falta de estudios de calidad respecto a la respuesta biológica de la pulpa a la aplicación de una fuerza ortodóncica no puede haber una evidencia científica concreta de relación entre nivel de fuerza y reacción pulpar y además existe una contradicción en la literatura sobre la reducción del flujo sanguíneo dependiente de la fuerza (67).

Un aspecto de gran importancia a la hora de evaluar los posibles factores predisponentes a la RRAE y que se ha tomado poco en consideración en los estudios encargados de valorar la predisposición a la RRAE en dientes endodonciados, es el factor tiempo de tratamiento endodóncico, es decir, hace cuanto fue realizado el tratamiento de endodoncia y si había o no lesión periapical en el hueso circundante (31). Es importante aclarar que un hueso con características de lesión periapical es distinto a un hueso sano o ya cicatrizado después de un tratamiento endodóncico (31). El tiempo transcurrido desde el tratamiento endodóncico al momento de iniciar el tratamiento de ortodoncia es de gran importancia por el ambiente periapical puede estar en presencia de una reacción inflamatoria y consecuentemente reabsorción ósea y radicular y aumento de endotoxinas bacterianas (31). Mientras que las lesiones periapicales pueden cicatrizar completamente entre 1-3 meses después de la endodoncia, una cicatrización incompleta puede darse en el 7.6% de los casos hasta los 5 años después del tratamiento endodóncico (31). La presencia de factores inflamatorios es un tema crítico para que se produzca el movimiento ortodóncico, puesto que puede contribuir al aumento de una reacción inflamatoria, sin embargo, de la misma manera puede desencadenar un proceso patológico de la

reabsorción radicular con posibles implicaciones para el proceso de homeostasis ósea y radicular (31).

El hecho del emplear una aparatología denominada como ortodoncia blanda (Invisalign®) podría inducir a pensar que existen diferencias en cuanto al tipo, magnitud o severidad de los procesos inflamatorios descritos y de las reacciones moleculares mencionadas, especialmente cuando hablamos de efectos secundarios como es el caso de la reabsorción radicular. Sin embargo, a través de los resultados del presente trabajo de investigación se puede afirmar que no existe evidencia científica suficiente para apoyar la idea que el tratamiento con alineadores removibles (Invisalign®) pueda ser el tratamiento de elección para evitar lesiones sobre la estructura apical radicular en forma de reabsorción externa. Los datos extraídos de esta investigación manifiestan una proporción de efectos secundarios iatrogénicos de reabsorción apical externa, en el tratamiento ortodóncico similar entre tratamiento con aparatología fija y removible, específicamente alineadores termoplásticos, Invisalign®.

# **CONCLUSIONES**

## 8. CONCLUSIONES

1. El riesgo a sufrir un proceso de reabsorción apical externa en dientes previamente endodonciados y sometidos a fuerzas ortodóncicas se ha asociado estadísticamente con el índice de discrepancia (ABO) así como con la magnitud de desplazamiento del ápice en dirección sagital ( $p < 0,05$ ).
2. Bajo las condiciones del presente estudio clínico, se puede sugerir que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la predisposición a la RRAE en incisivos superiores endodonciados tratados ortodóncicamente con aparatología fija o con aparatología removible (alineadores Invisaling®) ( $p=0,545$ ).
3. Ningún otro factor clínico, diagnóstico o genético se asoció estadísticamente con un riesgo aumentado/disminuido a padecer RRAE durante el tratamiento ortodóncico a nivel de este tipo de dientes desvitalizados.
4. El presente estudio clínico es el primero en ofrecer datos comparativos en cuanto a reabsorción radicular apical externa en dientes endodonciados, en un gran número de pacientes tratados con Invisalign® y con aparatología fija, ajustando la respuesta basada en datos genotípicos (*IL1RN*, *IL1B*, *SPP1*), radiográficos y clínicos.



# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estrela C, Bueno MR, De Alencar AH, Mattar R, Valladares NJ, Azevedo BC, et al, Method to evaluate inflammatory root resorption by using cone beam computed tomography. J Endod. 2009; 35:1491-1497.
2. Alfuriji S, Alhazmi N, Alhamlan N, Al-Ehaideb A, Alruwaithi M, Alkatheeri N, et al, The Effect of Orthodontic Therapy on Periodontal Health: A Review of the Literature. Int JDent. 2014:585048.
3. Chan EK, Darendeliler MA, Petocz P, Jones AS. A new method for volumetric measurement of orthodontically induced root resorption craters. Eur J Oral Sci. 2004; 112:134–139.
4. Lee YJ, Lee TY. External root resorption during orthodontic treatment in root-filled teeth and contralateral teeth with vital pulp: A clinical study of contributing factors. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016; 149:84-91.
5. Hartsfield JK Jr. Pathways in external apical root resorption associated with orthodontia. Orthod Craniofac Res. 2009; 12:236-242.
6. Iglesias-Linares A, Sonnenberg B, Solano B, Yañez-Vico RM, Solano E, Lindauer SJ, et al. Orthodontically induced external apical root resorption in patients treated with fixed appliances vs removable aligners. Angle Orthod. 2017; 87:3–10.
7. Iglesias-Linares A, Hartsfield JK Jr. Cellular and Molecular Pathways Leading to External Root Resorption. J Dent Res. 2017; 96:145-152.

8. Kaku M, Sumi H, Shikata H, Kojima S, Motokawa M, Fujita T, et al, Effects of pulpectomy on the amount of root resorption during orthodontic tooth movement. J Endod.2014; 40:372-378.
9. Nakao K, Goto T, Gunjigake K, Konoo T, Kobayashi S, Yamaguchi K. Intermittent force induces high RANKL expression in human periodontal ligament cells. J Dent Res. 2007; 86:623-628.
10. Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo?. An Med Interna. 2002; 19:385-388.
11. Yamaguchi M, Aihara N, Kojima T, Kasai K. RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. J Dent Res. 2006; 85:751-756.
12. Amuk NG, Kurt G, Baran Y, Seyrantepe V, Yandim M, Adan A, et al, Effects of cell-mediated osteoprotegerin gene transfer and mesenchymal stem cell applications on orthodontically induced root resorption of rat teeth. Eur J Orthod. 2016; 12:235-242.
13. Iglesias-Linares A, Morford L, Hartsfield J Jr. Part V. Understanding Genetic Factors in Orthodontic Practice Genetic and Treatment Factors Associated with External Apical Root Resorption Concurrent with Orthodontia. In: Morford L. and Hartsfield J Jr (Editors). IAD Genetics in Orthodontics Understanding Genetics in Orthodontic Research and Practice. Springer; Kentucky (USA). (In press)
14. Campos MJ, Silva KS, Gravina MA, Fraga MR, Vitral RW. Apical root resorption: The dark side of the root. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2013; 143:492-498.
15. Van Parys K, Aartman IH, Kuitert R, Zentner A. Assessment of dental anomalies on panoramic radiographs: inter- and intraexaminer agreement. Eur J Orthod. 2011; 33:250-255.

16. Tieu. L.D, Normando D, Toogood R, Flores-Mir C. Impact on perceived root resorption based on the amount of incisal inclination as determined from conventional panoramic radiography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015; 148:685-691.
17. Dudic A, Giannopoulou C, Leuzinger M, Kiliaridis S. Detection of apical root resorption after orthodontic treatment by using panoramic radiography and cone-beam computed tomography of super-high resolution. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135:434-437.
18. Mesgarani A, Haghanifar S, Ehsani M, Yaghub SD, Bijani A. Accuracy of Conventional and Digital Radiography in Detecting External Root Resorption. *Iran Endod J* 2014; 9:241-245.
19. Shokri A, Mortazavi H, Salemi F, Javadian A, Bakhtiari H, Matlabi H. Diagnosis of Simulated External Root Resorption Using Conventional Intraoral Film Radiography, CCD, PSP, and CBCT: A Comparison Study. *Biomed J.* 2013; 36:18-22.
20. Andreasen J. Luxation of permanent teeth due to trauma. A clinical and radiographic follow-up study of 189 injured teeth. *Scand J Dent Res.* 1970; 78:273-286.
21. Heithersay GS. Management of tooth resorption. *Aust Dent J.* 2007; 52: S105-121.
22. Lee RJ, Weissheimer A, Pham J, Go L, de Menezes L, Redmond W, et al, Three-dimensional monitoring of root movement during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015; 147:132-142.
23. Fontana M, de Souza C, Bernardino JF, Hoette F, Hoette M, Thum L, et al. Association analysis of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with external apical root resorption in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 142:339-347.

24. Weltman B, Vig K, Fields H, Shanker S, Kaizar E. Root resorption associated with orthodontic tooth movement: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010; 137:462-476.
25. Roscoe MG, Meira JB, Cattaneo PM. Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015; 147:610-626.
26. Segal G, Schiffman P, Tuncay O. Meta analysis of the treatment-related factors of external apical root resorption. *Orthod Craniofac Res*. 2004; 7:71-78.
27. Maltha J, van Leeuwen E, Dijkman G, Kuijpers-Jagtman A. Incidence and severity of root resorption in orthodontically moved premolars in dogs. *Orthod Craniofac Res*. 2004; 7:115-121.
28. Ballard J, Jones S, Petocz P, Darendeliler A. Physical properties of root cementum: part 11. Continuous vs intermittent controlled orthodontic forces on root resorption. A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009; 136:8.e1-8.
29. Harris DA, Jones AS, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: part 8. Volumetric analysis of root resorption craters after application of controlled intrusive light and heavy orthodontic forces: a microcomputed tomography scan study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 130:639-647.
30. Zeng M, Kou X, Yang R, Liu D, Wang X, Song Y, et al, Orthodontic Force Induces Systemic Inflammatory Monocyte Responses. *J Dent Res* 2015; 94: 1295-1302.
31. Ioannidou-Marathiotou I, Zafeiriadis A, Papadopoulos A. Root resorption of endodontically treated teeth following orthodontic treatment: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2013; 17:1733-1744.

32. Artun J, Smale I, Behbehani F, Doppel D, Van't Hof M, Kuijpers-Jagtman A. Apical Root Resorption Six and 12 Months After Initiation of Fixed Orthodontic Appliance Therapy. *Angle Orthod.* 2005; 75:919-926.
33. Artun J, Van't Hullenaar R, Doppel D, Kuijpers-Jagtman A. Identification of orthodontic patients at risk of severe apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135:448-455.
34. Darendeliler A, Kharbanda O, Chan EKM, Srivicharnkul P, Rex T, Swain M, et al, Root resorption and its association with alterations in physical properties, mineral contents and resorption craters in human premolars following application of light and heavy controlled orthodontic forces. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7:79-97.
35. Levander E, Malmgren O. Long-term follow-up of maxillary incisors with severe apical root resorption. *Eur J Orthod.* 2000; 22:85-92.
36. Jönsson A, Malmgren O, Levander E. Long-term follow-up of tooth mobility in maxillary incisors with orthodontically induced apical root resorption. *Eur J Orthod.* 2007; 29:482-487.
37. Sehr K, Bock NC, Serbesis C, Hönemann M, Ruf S. Severe external apical root resorption--local cause or genetic predisposition? *J Orofac Orthop.* 2011; 72:321-331.
38. Abuabara A. Biomechanical aspects of external root resorption in orthodontic therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12: E610-613.
39. Iglesias-Linares A, Morford L, Hartsfield JK Jr. Bone Density and Dental External Apical Root Resorption. *Curr Osteoporos Rep.* 2016; 14:292-309.

40. Sharab LY, Morford LA, Dempsey J, Falcão-Alencar G, Mason A, Jacobson E, et al, Genetic and treatment-related risk factors associated with external apical root resorption (EARR) concurrent with orthodontia. *Orthod Craniofac Res.* 2015; 18:71-82.
41. Li ML, Yi J, Yang Y, Zhang X, Zheng W, Li Y, et al, Compression and hypoxia play independent roles while having combinative effects in the osteoclastogenesis induced by periodontal ligament cells. *Angle Orthod.* 2016; 86:66-73.
42. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico R, Moreno-Fernández A, Mendoza-Mendoza A, Orce-Romero A, Solano-Reina E. Osteopontin gene SNPs (rs9138, rs11730582) mediate susceptibility to external root resorption in orthodontic patients. *Oral Dis.* 2014; 20:307-312.
43. Otis L, Hong S, Tuncay C. Bone structure effect on root resorption. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7:165-177.
44. Shaw M, Sameshima T, Vu V. Mechanical stress generated by orthodontic forces on apical root cementum: a finite element model. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7:98-107.
45. Al-Qawasmi A, Hartsfield JK Jr, Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud M, et al, Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003; 123:242-252.
46. Harris E, Kineret S, Tolley A. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997; 111:301-309.
47. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 430-449.

48. Gülden N, Eggermann T, Zerres K, Beer M, Meinelt A, Diedrich P. Interleukin-1 polymorphisms in relation to external apical root resorption (EARR). *J Orofac Orthop.* 2009; 70:20-38.
49. Wu FL, Wang LY, Huang YQ, Guo WB, Liu CD, Li SG. Interleukin-1 $\beta$  +3954 polymorphisms and risk of external apical root resorption in orthodontic treatment: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2013; 18:4678-4686.
50. Guo Y, He S, Gu T, Liu Y, Chen S. Genetic and clinical risk factors of root resorption associated with orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016; 150:283-289.
51. Bastos Lages EM, Drummond A, Pretti H, Costa FO, Lages EJ, Gontijo AI, et al, Association of functional gene polymorphism IL-1 $\beta$  in patients with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136:542-546.
52. Joffe L. Invisalign: early experiences. *J Orthod.* 2003; 30:348-352.
53. Barbagallo LJ, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 10. Comparison of the effects of invisible removable thermoplastic appliances with light and heavy orthodontic forces on premolar cementum. A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 133:218-227.
54. Hennessy J, Al-Awadhi EA. Clear aligners generations and orthodontic tooth movement. *J Orthod.* 2016; 43:68-76.
55. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption following treatment with aligners. *Angle Orthod.* 2008; 78:1119-1124.



56. Castroflorio T, Gambero E, Caviglia G, Deregibus A. Biochemical markers of bone metabolism during early orthodontic tooth movement with aligners. *Angle Orthod.* 2017; 87:74-81.
57. Chenin DA, Trosien AH, Fong PF, Miller RA, Lee RS. Orthodontic treatment with a series of removable appliances. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134:1232-1239.
58. Azaripour A, Weusmann J, Mahmoodi B, Peppas D, Gerhold-Ay A, Van Noorden CJ, et al. Braces versus Invisalign®: gingival parameters and patients' satisfaction during treatment: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2015; 24:15:69.
59. Miethke RR, Vogt S. A comparison of the periodontal health of patients during treatment with the Invisalign system and with fixed orthodontic appliances. *J Orofac Orthop.* 2005; 66:219-229.
60. Miethke RR, Brauner K. A Comparison of the periodontal health of patients during treatment with the Invisalign system and with fixed lingual appliances. *J Orofac Orthop.* 2007; 68:223-231.
61. Abbate GM, Caria MP, Montanari P, Mannu C, Orrù G, Caprioglio A, et al, Periodontal health in teenagers treated with removable aligners and fixed orthodontic appliances. *J Orofac Orthop.* 2015; 76:240-250.
62. Rossini G, Parrini S, Castroflorio T, Deregibus A, Debernardi CL. Efficacy of clear aligners in controlling orthodontic tooth movement: a systematic review. *Angle Orthod.* 2015; 85:881-889.
63. Gu J, Tang JS, Skulski B, Fields HW Jr, Beck FM, Firestone AR et al, Evaluation of Invisalign treatment effectiveness and efficiency compared with conventional fixed

appliances using the Peer Assessment Rating index. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017; 151:259-266.

64. Krieger E, Drechsler T, Schmidtman I, Jacobs C, Haag S, Wehrbein H. Apical root resorption during orthodontic treatment with aligners? A retrospective radiometric study. *Head Face Med.* 2013; 14:9-21.

65. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Ortiz-Ariza E, Ballesta S, Mendoza-Mendoza A, Perea E. Postorthodontic external root resorption in root-filled teeth is influenced by interleukin-1 $\beta$  polymorphism. *J Endod.* 2012; 38:283-287.

66. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Ballesta S, Ortiz-Ariza E, Mendoza-Mendoza A, Perea E et al, Interleukin 1 gene cluster SNPs (rs1800587, rs1143634) influences post-orthodontic root resorption in endodontic and their contralateral vital control teeth differently. *Int Endod J.* 2012; 45:1018-1026.

67. von Böhl M, Ren Y, Fudalej PS, Kuijpers-Jagtman AM. Pulpal reactions to orthodontic force application in humans: a systematic review. *J Endod.* 2012; 38:1463-1469.

68. Castro I, Valladares-Neto J, Estrela C. Contribution of cone beam computed tomography to the detection of apical root resorption after orthodontic treatment in root-filled and vital teeth. *Angle Orthod.* 2015; 85:771-776.

69. Walker SL, Tieu LD, Flores-Mir C. Radiographic comparison of the extent of orthodontically induced external apical root resorption in vital and root-filled teeth: a systematic review. *Eur J Orthod.* 2013; 35:796-802.

70. Spurrier SW, Hall SH, Joondeph DR, Shapiro PA, Riedel RA. A comparison of apical root resorption during orthodontic treatment in endodontically treated and vital teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990; 97:130-134.

71. Mirabella AD, Artun J. Prevalence and severity of apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *Eur J Orthod*. 1995; 17:93-99.
72. Mirabella AD, Artun J. Risk factors for apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995; 108:48-55.
73. Mah R, Holland GR, Pehowich E. Periapical changes after orthodontic movement of root-filled ferret canines. *J Endod*. 1996; 22:298-303.
74. Llamas-Carreras JM, Amarilla A, Solano E, Velasco-Ortega E, Rodríguez-Varo L, Segura-Egea JJ. Study of external root resorption during orthodontic treatment in root filled teeth compared with their contralateral teeth with vital pulps. *Int Endod J*. 2010; 43:654-662.
75. Llamas-Carreras JM, Amarilla A, Espinar-Escalona E, Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Sánchez-Domínguez B et al, External apical root resorption in maxillary root-filled incisors after orthodontic treatment: a split-mouth design study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17:e523-527.
76. Esteves T, Ramos AL, Pereira CM, Hidalgo MM. Orthodontic root resorption of endodontically treated teeth. *J Endod*. 2007; 33:119-122.
77. Malmgren O, Goldson L, Hill C, Orwin A, Petrini L, Lundberg M. Root resorption after orthodontic treatment of traumatized teeth. *Am J Orthod*. 1982; 82:487-491.
78. Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991; 99:35-43.

79. Baccetti T, McGill JS, Franchi L, McNamara JA Jr, Tollaro I. Skeletal effects of early treatment of Class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 113:333-343.
80. Houston WJ. The analysis of errors in orthodontic measurements. *Am J Orthod.* 1983; 83:382-390.
81. Clendenen TV, Rendleman J, Ge W, Koenig KL, Wirgin I, Currie D, et al. Genotyping of Single Nucleotide Polymorphisms in DNA Isolated from Serum Using Sequenom MassARRAY Technology. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0135943
82. Pandis N, Nasika M, Polychronopoulou A, Eliades T. External apical root resorption in patients treated with conventional and self-ligating brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134:646-651.
83. Sombuntham NP, Songwattana S, Atthakorn P, Jungudomjaroen S, Panyarachun B. Early tooth movement with a clear plastic appliance in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136:75-82.
84. Gay G, Ravera S, Castroflorio T, Garino F, Rossini G, Parrini S, et al, Root resorption during orthodontic treatment with Invisalign®: a radiometric study. *Prog Orthod.* 2017; 18:12.
85. Elhaddaoui R, Qoraich HS, Bahije L, Zaoui F. Orthodontic aligners and root resorption: A systematic review. *Int Orthod.* 2017; 15:1-12.
86. Wickwire NA, Mc Neil MH, Norton LA, Duell RC. The effects of tooth movement upon endodontically treated teeth. *Angle Orthod.* 1974; 44:235-44242.

87. Bender IB, Byers MR, Mori K. Periapical replacement resorption of permanent, vital, endodontically treated incisors after orthodontic movement: report of two cases. *J Endod.* 1997; 23:768-773.
88. Mattison GD, Delivanis HP, Delivanis PD, Johns PI. Orthodontic root resorption of vital and endodontically treated teeth. *J Endod.* 1984; 10:354-358.
89. Huettner RI, Shore B, Young RW. The movability of vital and devitalized teeth in the *Macacus rhesus* monkey. *Am J Orthod.* 1955; 41:594-603.
90. Acar A, Canyürek U, Kocaaga M, Erverdi N. Continuous vs. discontinuous force application and root resorption. *Angle Orthod.* 1999; 69:159-163.

# **ANEXOS**

## **Anexo 1. ABREVIATURAS**

**RRAE:** Reabsorción radicular apical externa.

**LPD:** Ligamento periodontal.

**M-CSF:** Factor estimulador de colonias de macrófagos.

**RANKL:** Receptor activador del ligando nuclear del factor kappa.

**OPG:** Osteoprotegerina.

**TNFR:** Receptor del factor de necrosis tumoral.

**CBCT:** Tomografía computarizada de haz cónico.

**OIIRR:** Reabsorción radicular inflamatoria inducida por ortodoncia.

**ATP:** Adenosin-trifosfato.

**P2RX7:** Ligando del receptor prurinérgico P2X canal iónico 7.

**ICE:** Enzima convertidor de interleuquina.

**OPN:** Osteopontina.

**IL-1:** Interleuquina 1.

**SNPs:** Polimorfismo del nucleótido único.

**VNTR:** Polimorfismo de número variable de repeticiones en tándem.

**STRs:** Polimorfismo de repeticiones cortas en tándem.

**KO mouse:** Ratón *Knock Out*.

**AT:** Alineadores transparentes.

**TNF  $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.

**IPR:** Reducción dental interproximal.

**TFG:** Factor de crecimiento tumoral.

**CI:** Intervalo de confianza.

**R:** Proporción esperada de pérdida.

**NiTi:** Níquel-titanio.

**ICC:** Coeficiente de correlación intraclase de tipo absoluto.

**OR:** *Odds Ratio*.

**ABO:** American Board of Orthodontics.

**ID:** índice de discrepancia.